

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur
(CHIMIE ORGANIQUE)

DÉHYDROPIPERIDINES

ET

TÉTRAHYDROPYRIDAZINES POLYSUBSTITUÉES

par

Dominique FÉVRIER - PIFFARETTI

Licenciée ès Sciences
Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Décembre 1969 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MOUSSERON,

Président

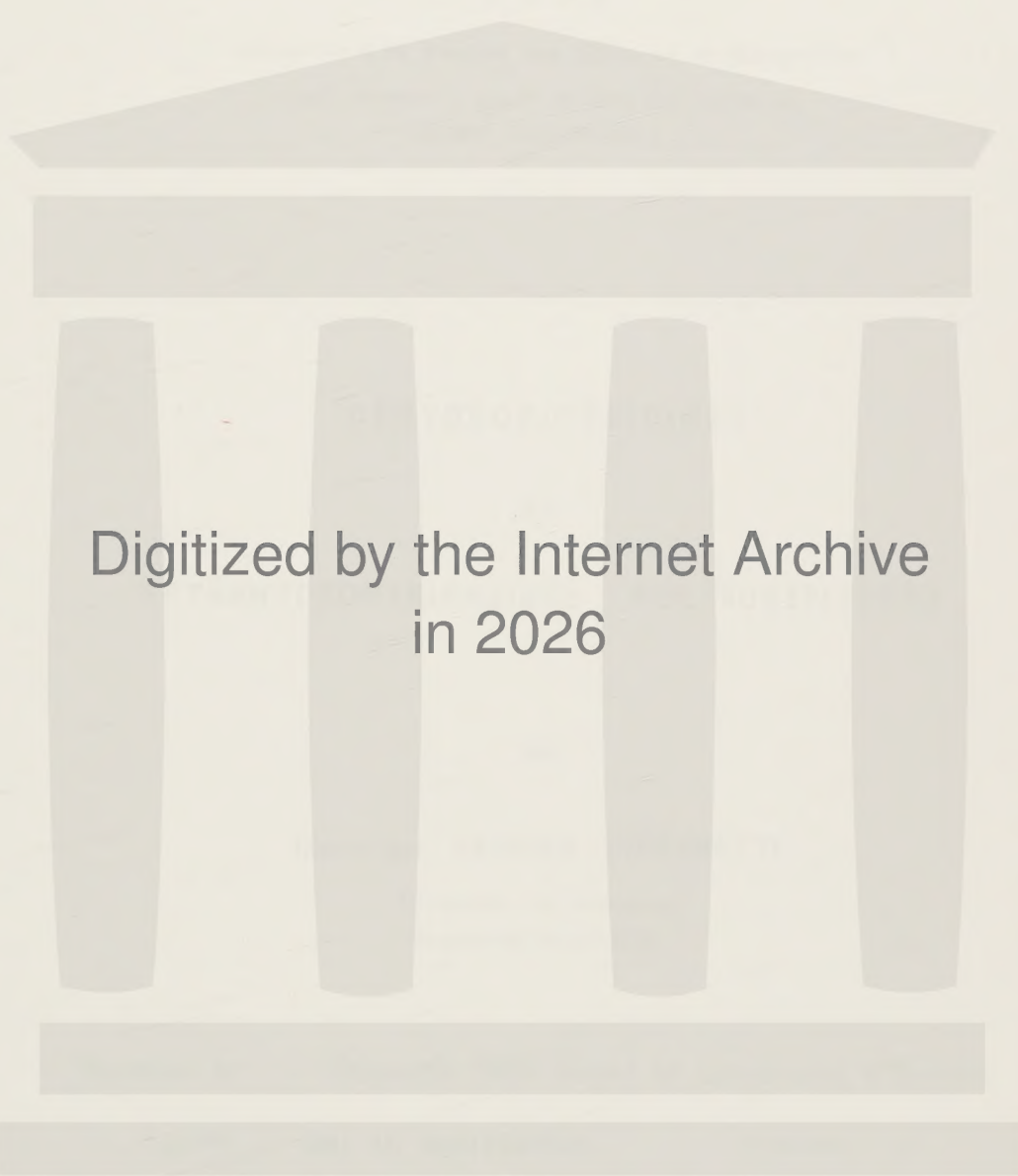
H. CHRISTOL,

Y. PIETRASANTA,

J. METZGER,

} Assesseurs

Membre invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551917_0012

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier

pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur

(CHIMIE ORGANIQUE)

DÉHYDROPIPERIDINES

ET

TÉTRAHYDROPYRIDAZINES POLYSUBSTITUÉES

par

Dominique FÉVRIER - PIFFARETTI

Licenciée ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Décembre 1969 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MOUSSERON,

Président

H. CHRISTOL,

Y. PIETRASANTA,

J. METZGER,

} Assesseurs

Membre invité



Doyen : P. DUMONTET

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUCHET

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON.....	Chimie Organique
M. J.P. ROIG.....	Physique
M. P. CHATELAIN.....	Minéralogie et Cristallographie
Mle O. TUZET.....	Zoologie
M. G. COUCHET.....	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN.....	Chimie-Physique
Mle A.M. VERGNOUX.....	Physique
M. J. AVIAS.....	Géologie
M. P. VIELES.....	Chimie
M. J. RABINOVITCH.....	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE.....	Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU.....	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES.....	Mathématiques pures
M. J. MOTTE.....	Biologie Végétale
M. R. JOUTY.....	Physique
M. P. DUMONTET.....	Physique
M. R. LEGENDRE.....	Zoologie
M. I. ASSENMACHER.....	Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL.....	Chimie Organique
M. B. PISTOULET.....	Physique
M. Ch. ROUMIEU.....	Analyse supérieure

M. J. ROBIN.....	Physique
M. A. POTIER.....	Labor. des Acides minéraux
M. R. LAFONT.....	Physique
M. R. JACQUIER.....	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES.....	Minéralogie
M. J. REGNIER.....	Chimie
Mme J. CHARLES.....	Mathématiques
M. P. CAILLON.....	Physique
M. J. ROUZAUD.....	Chimie
M. Ch. SAUVAGE.....	Botanique
M. H. CHRISTOL.....	Chimie (E.N.S.I.)
Mme G. VERNET.....	Biologie Animale
M. L. CECCHI.....	Physique
M. H. ANDRILLAT.....	Astronomie
M. M. SAVELLI.....	Physique
M. M. MATTAUER.....	Géologie
M. L. EUZET.....	Zoologie (C.S.U.P.)
M. C. DELOUPY.....	Physique
M. L. GRAMBAST.....	Botanique
M. A. BONNET.....	Botanique
M. G. LAMATY.....	Chimie

Professeurs sans chaire :

Mme M.L. POUQUES.....	Botanique (C.S.U. P.)
M. P. MURAOUR.....	Géophysique Appliquée
M. G. TOURNE.....	Chimie
M. J. REMY.....	Géologie
M. P. DEMANGEON.....	Géologie
Mme S. ROBIN.....	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET.....	Géologie (C.S.U. P.)
M. E. GROUBERT.....	Physique

Mme H. GUASTALLA..... Biologie Physico-chimique
 M. F. PROUST..... Géologie
 Mle A. BAILLETTE..... Mathématiques (C.S.U. P.
 M. A. BASSOMPIERRE..... Physique
 M. R. MARTY..... Psychophysiologie
 M. M. MAURIN..... Chimie
 M. N. ROBY..... Mathématiques
 Mme N. PARIS..... Physiologie Végétale
 M. J. PARIS..... Zoologie
 M. R. GAUFRES..... Chimie
 M. J. SOULIER..... Chimie (C.S.U. P.)
 M. G. BOUGNOT..... Physique

Professeurs de la Faculté exerçant à l'I.U.T.

M. ESCOUFIER..... Mathématiques
 M. CANO..... Physique
 M. FILLARD..... Physique

Professeur Associés :

M. E. AKUTOWICZ..... Mathématiques
 M. A. MICALI..... Mathématiques
 M. C. VAGO..... Biologie Animale
 M. K. KOHLER..... Biochimie

Maîtres de Conférences :

M. P. MOLINO..... Mathématiques
 M. Y. GUITTON..... Physiologie végétale (C.S.U. P.)
 M. G. BOMBRE..... Physique (C.S.U. P.)
 M. C. PUISSEGUR..... Biologie Animale (C.S.U. P.)
 M. P. VIALLET..... Chimie (C.S.U. P.)
 M. J.M. MORETTI..... Chimie
 M. L. THALER..... Géologie
 M. J. LEGRAND..... Physiologie animale
 M. M. ROUZEYRE..... Physique

M. P. SABATIER..... Mathématiques
 M. Ch. CASTAING..... Mathématiques
 M. J.D. BAYLE..... Physiologie animale
 Mme M. HAKIM..... Mathématiques
 M. R. HAKIM..... Mathématiques
 M. M. BAUSSET..... Mathématiques (C.S.U. P.)
 M. G. LOUPIAS..... Mathématiques
 M. G. MASCHERPA..... Chimie
 M. GOUT..... Physique.

Maîtres de Conférences Associés :

M. Y. CORMARY..... Géologie
 M. D. DULL..... Chimie

Chargés d'Enseignement :

M. M. LEFRANC..... Mathématiques
 Mle Ch. BARBANCE..... Mathématiques.

A TOUS LES MIENS.

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie
de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A Monsieur PIETRASANTA

Maître Assistant à la Faculté des Sciences de
Montpellier.

A Monsieur le Professeur METZGER

Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille
Directeur de l'Institut de Pétroléochimie et de
Synthèses Organiques Industrielles.

AVANT - PROPOS

C'est grâce à Monsieur le Professeur Mousseron que je ne suis orientée vers la chimie organique, je tiens à lui exprimer ici mes respectueux remerciements pour la qualité de son enseignement et pour le grand honneur qu'il me fait en présidant aujourd'hui le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Christol m'a acceptée au nombre de ses chercheurs et a ainsi permis la réalisation de ce travail. J'ai été très sensible à la qualité de son enseignement et aux conseils qu'il m'a prodigués avec bienveillance. Sa rigueur scientifique restera pour moi un exemple. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

C'est avec beaucoup de plaisir que j'adresse mes remerciements les plus vifs à Monsieur Piétrasanta. Il m'a initié à la recherche et avec des encouragements constants, a patiemment guidé ce travail. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance et de mon dévouement.

Monsieur le Professeur Metzger, de la Faculté de Marseille, a bien voulu accepter de se joindre à ce jury, qu'il me permette de lui exprimer ma reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait, ainsi que pour l'intérêt qu'il m'a témoigné.

Madame Christol m'a aidé dans la réalisation de cette thèse. Je la remercie bien vivement pour ses conseils concernant la partie spectrographique.

Je remercie amicalement mes camarades de laboratoire pour l'ambiance agréable dans laquelle s'est effectué ce travail et tous ceux qui en ont facilité la réalisation : les techniciens du laboratoire ainsi que ceux des services de spectrographie et de microanalyse.

D.F.

INTRODUCTION

Dans le but d'étudier l'influence due à l'introduction de 1 ou 2 atomes d'azote dans un squelette de type dodécahydro-phénanthrénique, nous avons effectué la synthèse de déhydropipéridines et tétrahydropyridazines diversement substituées.

Dans une première partie nous envisagerons la synthèse de ces composés. Pour l'obtention des tétrahydropyridazines on effectue la réaction de Diels-Alder entre le bicyclopentényle-1,1', le bicyclohexényle-1,1', le bicycloheptényle-1,1' et divers azodicarboxylates d'alkyle. Les déhydropipéridines sont préparées à partir des mêmes diènes et de bisuréthannes. La condensation est catalysée par un acide de Lewis.

Dans une deuxième partie nous étudierons la réactivité des composés obtenus. Nous considérerons tout d'abord la réactivité de la fonction carbanate en effectuant des réactions d'hydrolyse basique et de décarboxylation. Ensuite nous étudierons la réactivité de cette fonction sur les alcools et sa réduction en amine. Par analogie avec les études effectuées en série dodécahydrophénanthrénique, nous considérerons la stabilité de la double liaison en sounettant les divers composés à l'action de l'acide p.toluène sulfonique en milieu benzénique. Enfin nous étudierons la formation des époxydes en série tétrahydropyridazinique.

Dans la troisième partie nous envisagerons la stéréochimie et l'analyse conformationnelle des divers composés.

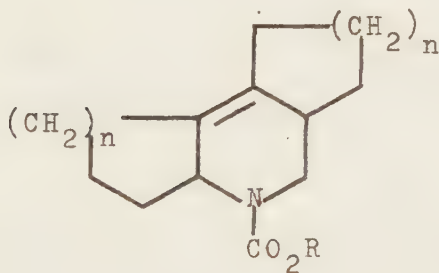
Nous étudierons par RMN les processus cinétiques lents d'inversion de cycle, inversion de l'azote et rotation restreinte autour de la liaison N-CO₂R.

CHAPITRE I

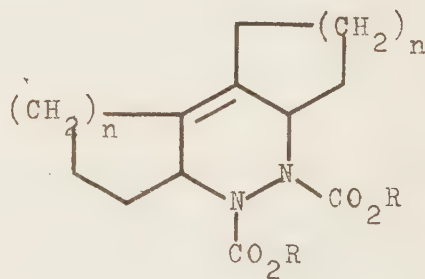
ETUDE DE LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DEHYDROPIPERIDINIQUES et TETRAHYDROPYRIDAZINIQUES.

I - INTRODUCTION :

Afin d'étendre les études effectuées au laboratoire en série polycyclique carbonée à des séries hétérocycliques, nous avons effectué la synthèse de composés tricycliques insaturés possédant un ou deux atomes d'azote sur le cycle central. Nous avons donc envisagé l'obtention des composés du type I et II respectivement du type déhydropipéridiniques et tétrahydropyridaziniques.



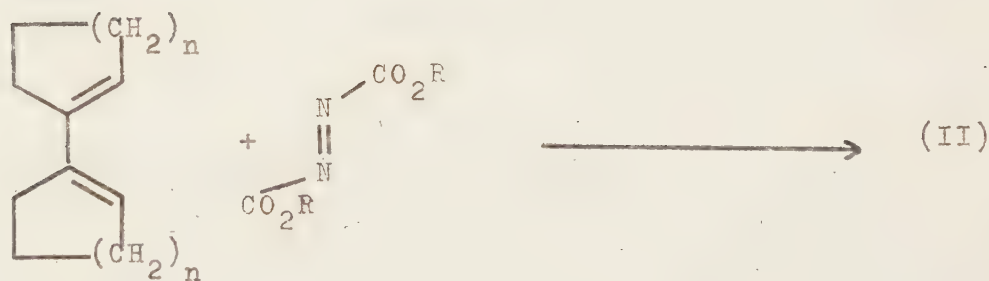
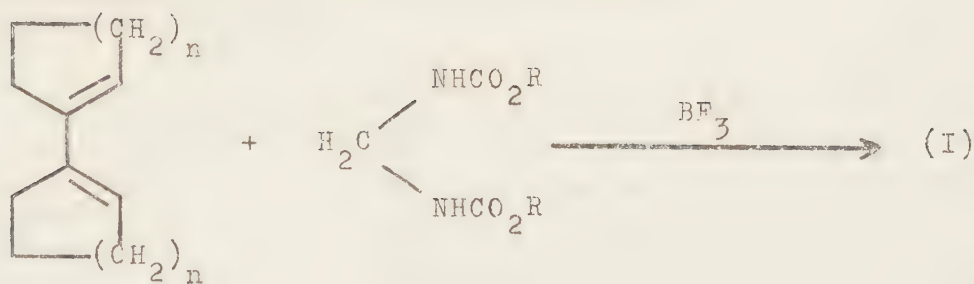
I, $n = 1, 2, 3$.



II, $n = 1, 2, 3$.

Ces deux types de composés se préparent par réaction de condensation diénique à partir du bicyclopentényle-1,1', du bicyclohexényle-1,1' et du bicycloheptényle-1,1' et de composés azotés.

La condensation des diènes, cités précédemment, avec les bis-carbamates en présence de trifluorure de bore conduit aux déhydropipéridines I, tandis qu'avec les composés azodicarboxyliques, elle conduit aux tétrahydropyridazines hexasubstituées II.



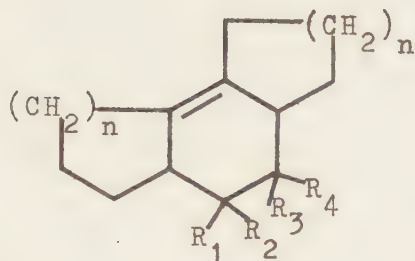
Ce deuxième schéma est celui d'une réaction de DIELS-ALDER classique. Certains de ces produits ont déjà été synthétisés dans des buts divers.

MERTEN et MÜLLER (1) mettant en évidence un nouveau type de synthèse diénique, assimilable à une réaction de DIELS-ALDER ont synthétisé la N-carbéthoxy-dodécahydrophénanthridine I ($n=2$, $R=C_2H_5$).

LEVINA et col. (2, 3) ont effectué divers travaux sur la synthèse et la réactivité de composés tétrahydropyridaziniques substitués, en particulier, ils ont été amenés à préparer les 3,4,5,6-bis-cyclopentano et cyclohexano-1,2 dicarbéthoxy- Δ^4 -tétrahydropyridazines (respectivement : I, $R = C_2H_5$, $n = 1$ et 2).

GILLIS et BECK (4) ont envisagé les réactions diéniques au moyen de l'azodicarboxylate d'éthyle, utilisé comme diénophile, vis à vis de plusieurs diènes conjugués différemment encombrés. Ils ont effectué la synthèse et la dégradation en milieu basique de la 3,4,5,6-bis-cyclohexano-

1,2-dicarbéthoxy- Δ^4 - tétrahydropyridazine (II, $R=C_2H_5$, $n=2$).



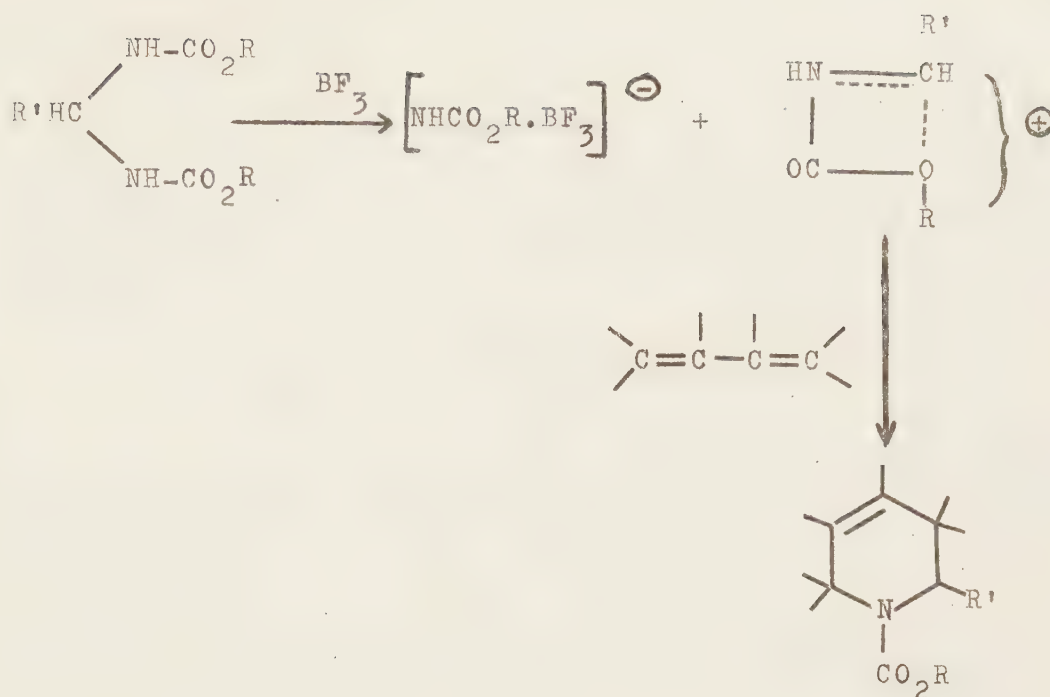
III

Nous avons repris ces diverses synthèses dans le cadre d'une étude systématique des composés tétrahydropyridaziniques. Ces travaux sont effectués dans le but de comparer la réactivité et les propriétés spectrographiques des composés du type I et II avec ceux du type dodécahydrophénanthrénique III.

II - SYNTHESE des DEHYDROPIPERIDINES :

Il ne paraît pas possible, à priori, de préparer de façon quantitative des composés du type I ($n=2$) à partir des méthodes connues d'accès aux phénanthridines. En effet ces méthodes sont spécifiques de composés aromatiques. On ne connaît pas de moyen pour hydrogéner sélectivement le noyau aromatique central, en laissant une double liaison en position bi-exocyclique, caractéristique des produits que nous voulons étudier.

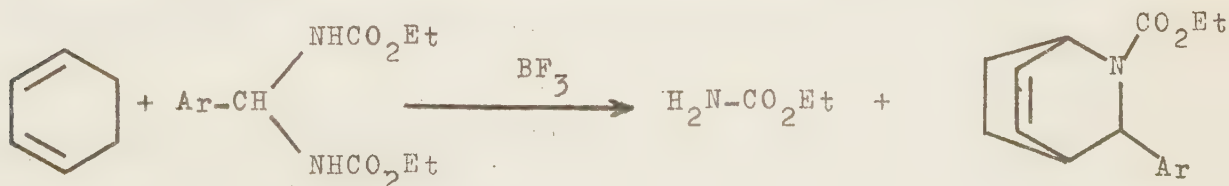
La méthode proposée par MERTEN et MULLER (1) nous a donc paru être la seule particulièrement intéressante. Ces auteurs ont, en effet, mis en évidence la possibilité d'une réaction de condensation, du type de DIELS-ALDER entre un ion carbamidique et un diène. Le cation carbamidique est créé par action du trifluorure de bore sur un biscarbamate :



Les auteurs signalent que ce cation est susceptible de réagir sur un diénophile et surtout sur un diène. Cette dernière réaction nous intéresse ici.

Il faut remarquer que le radical R' du biscarbamate est, soit un hydrogène, soit un phényle diversement substitué. Jamais les auteurs cités n'ont utilisé pour les réactions diéniques un biscarbamate possédant un radical R' aliphatique. Nous essaierons de déterminer pourquoi.

En plus des travaux de MERTEN et MULLER (1) qui comportent la synthèse de la N-carbéthoxydodécahydrophénanthridine, citons les études plus récentes de HARTER et LIISBERG (5) qui ont appliqué la réaction précédente à la synthèse de composés hétérocycliques azotés :



Dans une première étape nous préparons les **biscarbamates**, dans une deuxième étape nous étudions l'action des diènes appropriés sur ces biscarbamates en présence du trifluorure de bore.

1 - Synthèse des biscarbamates :

En général connus depuis très longtemps, les biscarbamates se préparent par action d'aldéhydes sur les uréthanes (6) :



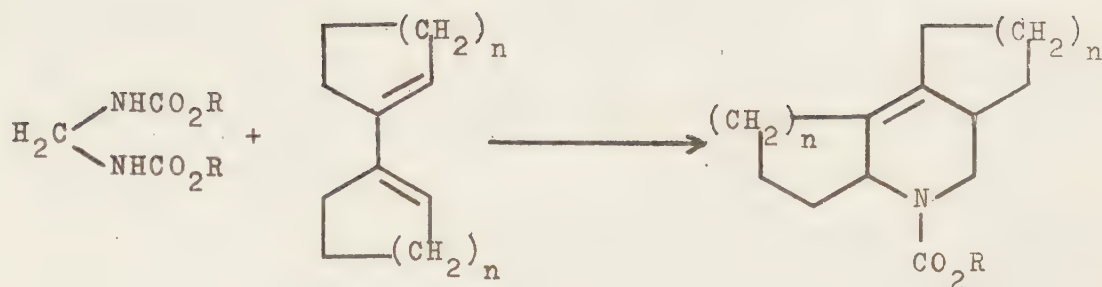
D'après le mode opératoire indiqué par CAVA (6a) nous avons préparé en premier lieu le bisuréthane $\text{H}_2\text{C}(\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Ensuite, afin d'accéder aux composés possédant des groupes carbométhoxyles nous avons préparé le biscarbamate $\text{H}_2\text{C}(\text{NHCO}_2\text{CH}_3)_2$ qui, à notre connaissance, n'a jamais été signalé antérieurement. Ce dernier a été synthétisé selon le schéma réactionnel précédemment exposé à partir du formol et de l'uréthylane : $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}_2\text{CH}_3$.

Enfin, en vue d'introduire un groupement aliphatique en α de l'azote dans la molécule hétérocyclique, nous avons préparé l'éthylidène bisuréthane $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ selon le procédé décrit par NENCKI (6b), puis par BRIAN et LAMBERTON (6c) et par KRAFT et HERBST (6d).

2 - Synthèse diénique :

Les biscarbamates ainsi préparés, soumis à l'action de l'éthyl éthérate de trifluorure de bore ont été condensés avec le bicyclopentényle-1,1', puis avec le bicyclohexényle-1,1' et enfin avec le bicycloheptényle-1,1'.



1 : $n=1$, $\text{R}=\text{CH}_3$

2 : $n=2$, $\text{R}=\text{CH}_3$

3 : $n=3$, $\text{R}=\text{CH}_3$

4 : $n=1$, $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

5 : $n=2$, $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

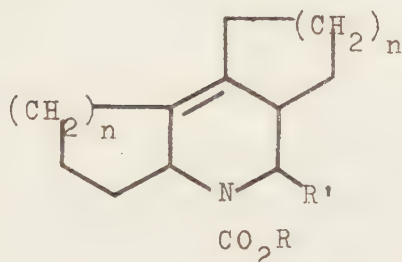
6 : $n=3$, $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

La réaction se fait en milieu benzénique, à ébullition, pendant 10 h. Considérons tout d'abord les résultats obtenus avec les biscarbamates non substitués. Pour les carbamates méthyliques les réactions de condensation se font avec un rendement de 70 % environ. On obtient successivement les 2,3,4,5-bis-cyclopentano, cyclohexano et cycloheptano-1,-carbométhoxy Δ^3 -déhydropipéridines 1, 2 et 3.

Avec les carbamates éthyliques les réactions de condensation se font avec un rendement de 50 % pour le composé 4 à cycles latéraux cyclopentaniques, et avec des rendements de 80 % pour les composés 5 à cycles latéraux cyclohexaniques (1) et 6 à cycles latéraux cycloheptaniques.

Nous envisagerons ultérieurement la structure des composés obtenus dans une étude plus détaillée de leurs propriétés spectrographiques, mais nous pouvons signaler dès maintenant qu'ils présentent toutes les caractéristiques des produits de condensation normalement attendus par la réaction de DIELS-ALDER.

En effet leur double liaison est tétrasubstituée car on ne constate ni en IR, ni en RMN, la présence de proton éthylénique ; elle est vraisemblablement en position bi-exocyclique car les produits présentent en UV des ϵ de l'ordre de 6000 à 10.000 vers 210 nm, semblables à ceux des composés dodécahydrophénanthréniques à double liaison située en 4a -4b.



IV

Nous avons voulu essayer d'obtenir des composés du type IV, possédant un groupement aliphatique R' en α de l'azote sur le cycle central, par exemple un groupe méthyle. Nous avons mis en réaction, dans ce but, l'éthylidène bisuréthane avec le bicyclohexényle-1,1' en présence de BF_3 . Nous avons obtenu un mélange très complexe dont la distillation, ainsi que la séparation par chromatographie se sont avérées

impossibles. L'analyse par CPV nous permet de dire que le mélange contient, au moins, quatre composés principaux.

Il semble donc bien que la réaction de MERTEN et MULLER ne soit pas envisageable à partir d'un bisuréthane substitué par un radical aliphatique.

* Dans le cas étudié, on pourrait considérer que le cation carbamidique initial conduit au cation $\text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Et}$ puis à $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{Et}$, ce composé et le cation carbamidique se condensant l'un avec l'autre pour donner des polymères. D'une façon générale, les bisuréthanes possédant un substituant aliphatique peuvent donner les cations A et B susceptibles de réagir l'un sur l'autre pour donner le polymère C :

* Nous remercions le Professeur BEN-ISHAI (Technion-Israel Institute of Technology, HAIFA) pour ses explications concernant la réactivité de ces composés (42).

Les conditions opératoires varient en fonction de la nature du groupement alkyle.

Lorsque R est un groupement éthyle, on obtient l'azodicarboxylate d'éthyle d'utilisation courante en synthèse diénique. Nous avons employé pour sa préparation la méthode utilisée successivement par DIELS et FRITZSCHE (7a), puis par CURTIUS et HEIDENREICH (7b) et N. RABJOHN (7c).

Ces auteurs emploient l'acide hypochloreux (obtenu par barbotage de chlore dans l'eau) comme agent oxydant.

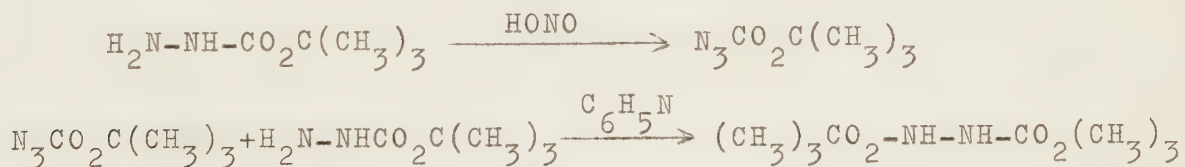
Lorsque R est le groupe méthyle, nous avons employé une méthode analogue citée par KAUER (8) dans laquelle nous avons modifié les conditions de température et le procédé d'extraction, ce qui nous a permis d'obtenir l'hydrazodicarboxylate de méthyle avec un rendement de 95 %.

Pour l'obtention de l'azodicarboxylate de méthyle nous avons également employé l'acide hypochloreux comme agent oxydant.

Quand R est le groupe benzyle $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, l'hydrazodicarboxylate de benzyle est obtenu suivant la méthode générale, la déshydrogénation se faisant par le brome en solution aqueuse à 50 % d'acide acétique d'après les travaux de KENNER et STEDMAN (9).

Lorsque R est le groupe t-butyle, la méthode classique n'est pas applicable car le chloroformiate de t-butyle n'est pas stable.

Nous avons employé la méthode de CARPINO et col. (10) à partir du carbazate de t-butyle. L'action de l'acide nitreux sur ce composé conduit à l'azidoformate de t-butyle.

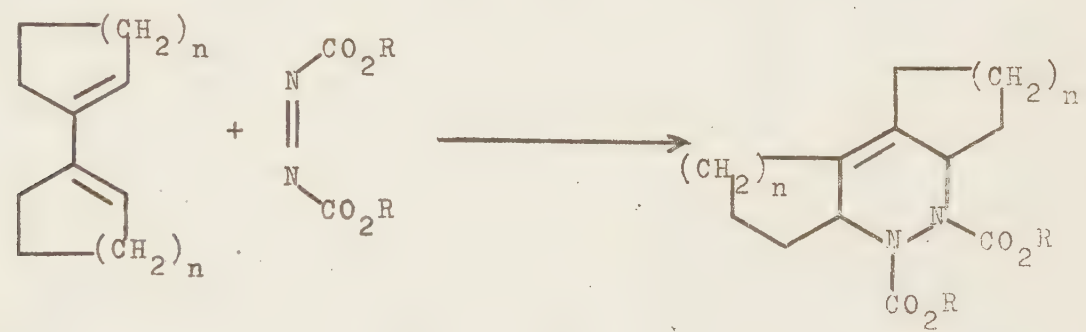


L'hydrazodicarboxylate de t-butyle obtenu est oxydé par le N-bromosuccinimide dans le chlorure de méthylène en présence de

Nous avons pu effectuer cette synthèse, qui n'avait pas été réalisée antérieurement lorsque R est le groupe isopropyle. Nous avons obtenu l'hydrazodicarboxylate d'isopropyle, avec un bon rendement, par la méthode classique. L'oxydation a pu être réalisée dans des conditions satisfaisantes en employant le N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone, en présence de pyridine, comme agent oxydant.

2 - Synthèses diéniques utilisant les azodicarboxylates d'alkyle :

Nous avons effectué les condensations de DIELS-ALDER entre le bicyclopentényle-1,1', le bicyclohexényle-1,1' et le bicycloheptényle-1,1' d'une part et les azodicarboxylates précédemment préparés d'autre part.



$R=CH_3$	, <u>7</u> : $n=1$,	<u>8</u> : $n=2$,	<u>9</u> : $n=3$.
$R=C_2H_5$	, <u>10</u> : $n=1$,	<u>11</u> : $n=2$,	<u>12</u> : $n=3$.
$R=CH_2\phi$	, <u>13</u> : $n=1$,	<u>14</u> : $n=2$,	<u>15</u> : $n=3$.
$R=i-Pr$	, <u>16</u> : $n=1$,	<u>17</u> : $n=2$,	<u>18</u> : $n=3$.
$R=t-Bu$	, <u>19</u> : $n=1$,	<u>20</u> : $n=2$,	<u>21</u> : $n=3$.

Les réactions sont effectuées en milieu benzénique ; le diénophile est ajouté à une température comprise entre 55 et 60°C. Suivant la nature du groupement R on porte ou non à l'ébullition. Les caractéristiques des diverses réactions sont exposées dans le tableau suivant.

Nous obtenons dans chaque cas un seul composé tricyclique N-N'-dicarboxylate. Ces composés possèdent une double liaison tétrasubstituée puisqu'on n'observe jamais, en IR ou

TABLEAU : caractéristiques des réactions de DIELS-ALDER utilisant un azodicarboxylate d'alkyle.

R	n=1	n=2	n=3
-CH ₃	<u>7</u> -réaction très exothermique -réaction immédiate (15 mn) Rdt 81 %	<u>8</u> -réaction exothermique -immédiate -formation d'hydrazodicarboxylate et d'hydrocarbures Rdt 70 %	<u>9</u> -réaction exothermique -immédiate - Rdt 81 %
	<u>10</u> -très exothermique -15 mn 83-85 %	<u>11</u> -exothermique -15 mn -hydrazodicarboxylate + hydrocarbures. 76-85 %	<u>12</u> -exothermique - 15 mn 81-85 %
CH ₂ -ø	<u>13</u> -peu exothermique - 3 h à ébullition dans le benzène 66 %	<u>14</u> - 3 h à ébullition 66-76 %	<u>15</u> - 3 h à ébullition 67 %
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}- \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>16</u> - 3 h à ébullition 90 %	<u>17</u> - 3 h à ébullition 60 %	<u>18</u> - 3 h à ébullition 85 %
	<u>19</u> - 3 h à ébullition 80 %	<u>20</u> - 3 h à ébullition 90 %	<u>21</u> - 2h à ébullition 80 %
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}- \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$			

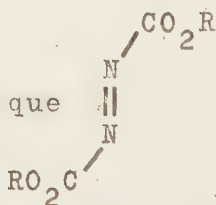
en RMN, la présence d'un proton éthylénique. Cette double liaison est en position bi-exocyclique puisque les divers composés possèdent en UV vers 206-208 nm des ϵ de l'ordre de 8000 à 13000 et pour les dérivés benzoylés de 25000 à 30000, comme pour les composés dodécahydrophénanthréniques possédant la double liaison en 4a-4b. Signalons que pour tous ces composés, la bande ν_{CO} , en IR, se situe aux environs de 1705 cm^{-1} *.

3 - Comparaison de la réactivité des diénophiles :

NEEDLEMAN et KANG KUO (11), SAUER (12) et GILLIS (13) ont effectué diverses mises au point sur les réactions de DIELS-ALDER utilisées pour la synthèse de composés hétérocycliques. Ils ont étudié les réactions faisant intervenir des diénophiles azotés et ont montré la grande réactivité de ces composés, notamment des azodicarboxylates d'alkyle.



N-R plus réactif que



Les composés azotés cis, (produits cycliques par exemple), sont les diénophiles les plus réactifs connus. Les azodicarboxylates d'alkyle, en principe sous la forme trans,

sont tout de même plus réactifs que leurs homologues carbonés. En effet, si nous considérons les réactions effectuées antérieurement au laboratoire avec les mêmes diènes (14) et les diénophiles carbonés homologues, le fumarate d'éthyle par exemple, nous constatons que nos réactions se font dans des conditions beaucoup plus douces. Avec les azodicarboxylates nous opérons sous pression normale dans tous les cas et le temps de réaction n'excède pas 3 h. Par ailleurs seul un faible apport de chaleur est nécessaire et quelquefois la réaction est très exothermique.

* Valeur à rapprocher de celles données par PINCHAS et BEN-ISHAÏ (56) pour des carbamates diversement substitués.

Nous remarquons que, pour un diène donné, la réactivité du diénophile décroît lorsqu'on passe de l'azodicarboxylate de méthyle ou d'éthyle à l'azodicarboxylate d'isopropyle ou de t-butyle. On ne peut guère considérer ici les différences d'activation de la double liaison du diénophile par les groupes $\text{-CO}_2\text{R}$. Il est plus vraisemblable de penser que la variation de réactivité du diénophile est en liaison avec les effets stériques du groupement R. Les effets stériques des groupes i-Pr ou t-Bu ne sont pas négligeables, le diénophile se présentant davantage sous la configuration trans serait moins réactif, ce qui est en accord avec le mécanisme de l'addition de DIELS-ALDER qui envisage la réaction préférentielle de la forme cis du diénophile. On remarquera que l'azodicarboxylate de benzyle est le moins réactif de tous les diénophiles utilisés.

4 - Comparaison de la réactivité des diènes

Il n'est pas aisé de comparer la réactivité des diènes par rapport à de très bons diénophiles. SAUER (12) a comparé, dans une étude cinétique, les réactivités du bicyclopentényle-1,1' et du bicyclohexényle-1,1' par rapport à l'anhydride maléïque. Il a trouvé que le premier de ces diènes a une réactivité environ trois fois supérieure à celle du second.

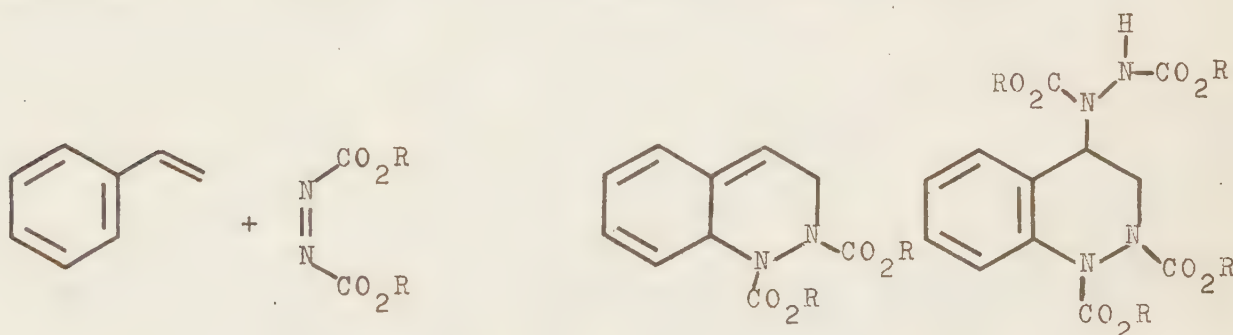
Nous n'avons pas effectué d'étude cinétique mais nous constatons seulement une différence de rendements lors des condensations et la présence plus ou moins abondante de produits secondaires. Nous avons remarqué que les réactions effectuées avec le bicyclopentényle-1,1' sont en général plus vives que celles effectuées avec les homologues supérieurs.

Il semble que le bicyclopentényle-1,1' et le bicycloheptényle-1,1' aient des réactivités équivalentes, par contre le bicyclohexényle-1,1' ne conduit pas totalement au produit normalement attendu, il donne lieu à une réaction secondaire que nous étudierons plus loin.

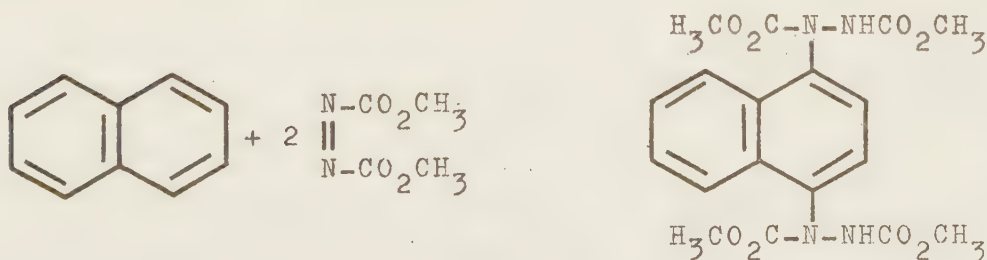
Nous ne pensons donc pas qu'il soit possible d'établir une corrélation, plus intéressante, entre la grosseur des cycles des diènes et leur réactivité par rapport aux azodicarboxylates.

5 - Etude des produits secondaires. Mécanisme de leur formation :

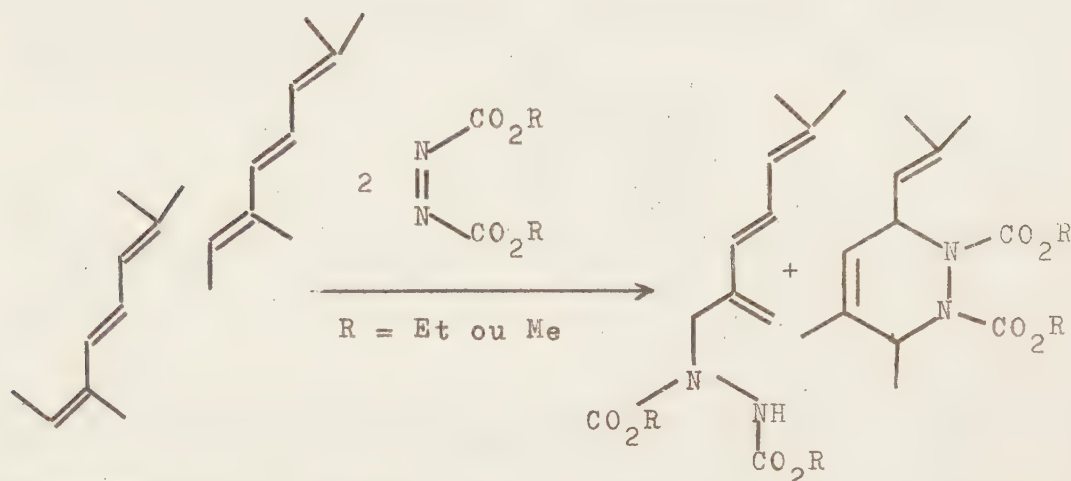
Les azodicarboxylates sont bien connus pour donner lieu à des réactions d'"addition-abstraction". Déjà, en 1925, DIELS et ALDER (15) montrent qu'à côté de la réaction de condensation normale, il se passe une réaction d'addition-abstraction sur certains protons vinyliques, par exemple à partir du vinyl-benzène et de l'azodicarboxylate de méthyle ou d'éthyle, il y a formation de deux composés.



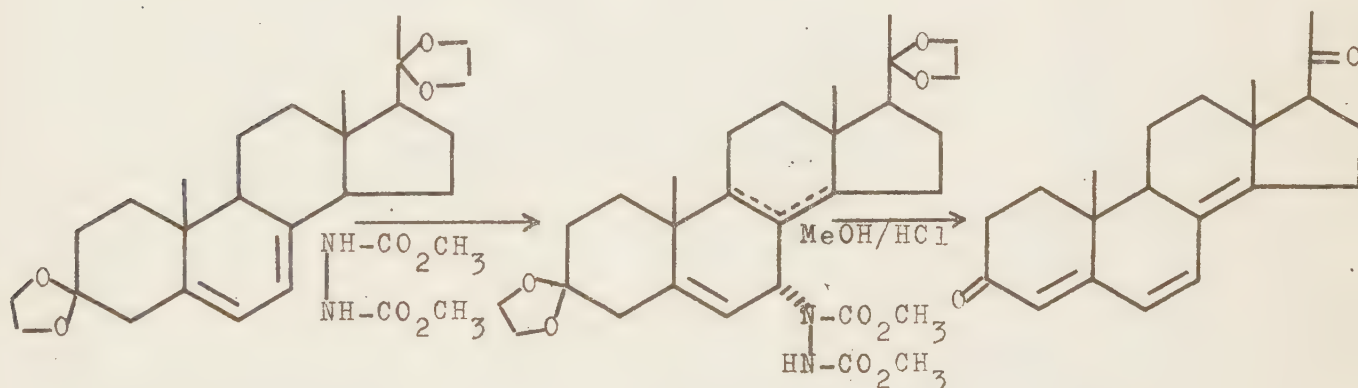
ALDER et col. (16) ont montré, en condensant le naphthalène avec l'azodicarboxylate de méthyle, que cette réaction anormale est parfois la seule qui se produit.



Nous en trouvons des exemples récents chez KOENER Von GUSTORF (17) :



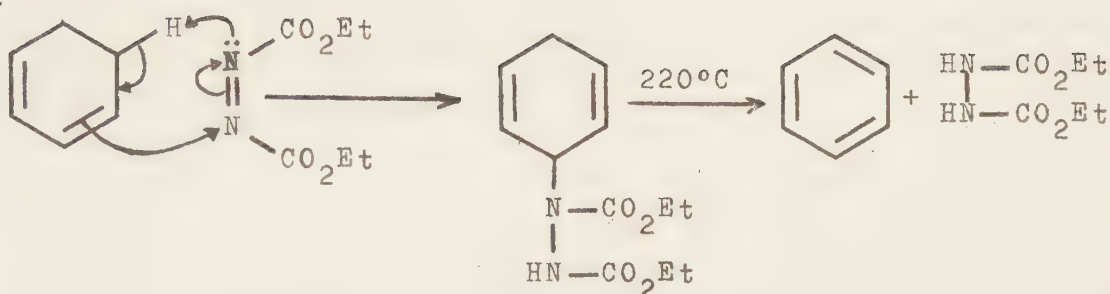
LAKERMAN et col. (18) ont envisagé une réaction du même type en série stéroïde ;



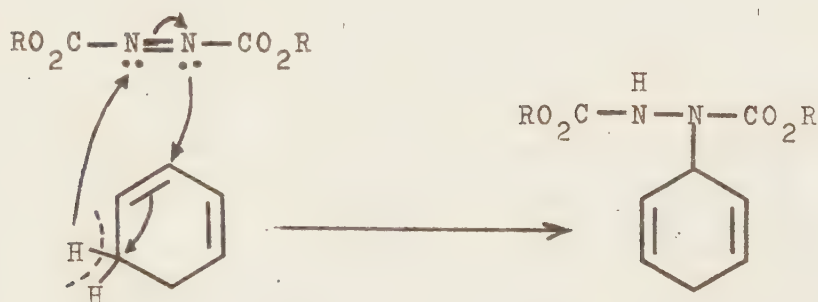
il s'agit ici plus simplement d'une réaction d'addition de l'hydrazodicarboxylate de méthyle sur une double liaison avec départ d'un hydrogène.

GILLIS (19) d'une part et FRANZUS (20) d'autre part ont étudié l'action de l'azodicarboxylate d'éthyle sur le cyclohexadiène et ont proposé, chacun, un mécanisme pour cette réaction d'addition - abstraction.

GILLIS propose le mécanisme suivant :



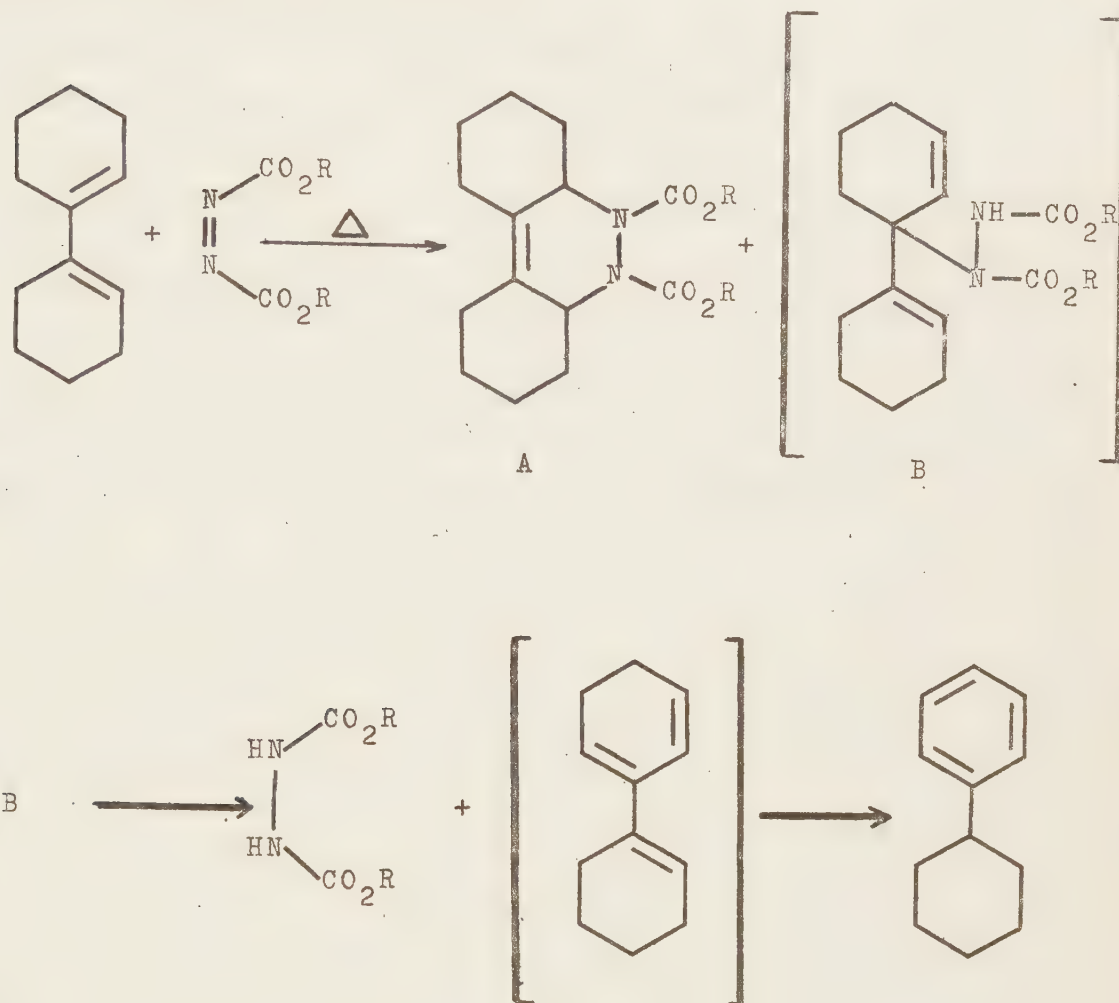
FRANZUS adopte une délocalisation électronique un peu différente



Par chauffage le produit d'addition-abstraction formé, se décompose pour donner le benzène et l'hydrazodicarboxylate d'éthyle.

Nous avons observé une réaction du même type au cours des condensations entre le bicyclohexényle-1,1' et les azodicarboxylates de méthyle et d'éthyle. En fin de réaction, et souvent après la distillation des produits de la réaction à une température supérieure à 200° , nous recueillons, en plus des tétrahydropyridazines intéressantes, les hydrazodicarboxylates d'éthyle ou de méthyle et un mélange d'hydrocarbures. Ce mélange, analysé par CPV,

s'est révélé être composé de diène en excès et de phénylcyclohexane. Nous pensons qu'il est possible d'envisager la série de réactions suivantes :



Les proportions d'hydrazodicarboxylate et d'hydrocarbures augmentent lorsque la réaction est effectuée à température plus élevée. Enfin il faut signaler que nous avons remarqué cette formation de produits secondaires seulement dans le cas des réactions réalisées à partir du bicyclohexényle-1,1'. Il n'est pas impossible que, d'une part, il existe une petite quantité de produit intermédiaire B, non décomposé, dans les produits de la réaction et que nous n'avons pu isoler et que, d'autre part, un produit du même type se soit formé, en petite quantité également,

à partir des autres diènes. Il faut remarquer, cependant, que le rendement en tétrahydropyridazine est meilleur de 10 % environ pour les synthèses diéniques effectuées à partir du bicyclopentényle-1,1' et du bicycloheptényle-1,1' que pour celles effectuées à partir du bicyclohexényle-1,1'. D'autre part, avec les 2 premiers diènes, on ne recueille jamais d'hydrazodicarboxylate correspondant à l'azodicarboxylate employé pour la synthèse. Cette réaction secondaire a lieu, en principe, lorsque les positions 1,4 des diènes utilisés sont substituées ; on ne l'a pas observée lorsque les diénophiles possèdent des groupements R encombrants.

CHAPITRE II

Etude de la REACTIVITE des DEHYDROPIPERIDINES et des TETRAHYDROPYRIDAZINES HEXASUBSTITUEES.

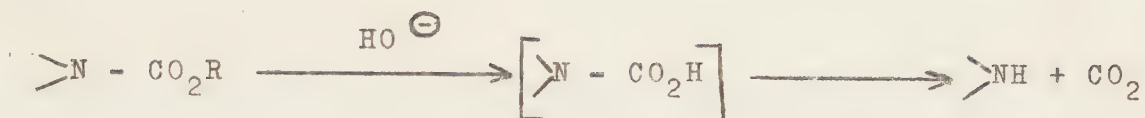
L'étude de la réactivité des carbamates est effectuée fréquemment car elle peut conduire à la synthèse de composés possédant des propriétés physiologiques intéressantes.

La liaison $\text{N-CO}_2\text{R}$ est fragile et ces composés sont susceptibles de donner lieu à des réactions de décarboxylation. Nous étudierons donc, tout d'abord, la rupture de cette liaison $\text{N-CO}_2\text{R}$. Nous verrons ensuite la réaction des alcools sur les carbamates, puis la réduction de la fonction ester.

Enfin, les composés déhydropipéridiniques et tétrahydropyridaziniques qui nous intéressent possèdent une double liaison en position biexocyclique, nous étudierons la stabilité et la réactivité de cette double liaison.

I - ETUDE DE LA RUPTURE de la liaison $\text{N-CO}_2\text{R}$ et des réactions de DECARBOXYLATION :

Nous étudions la fragilité de la liaison $\text{N-CO}_2\text{R}$ en réalisant une hydrolyse basique qui provoque une décarboxylation car l'acide carbamique formé n'est pas stable :



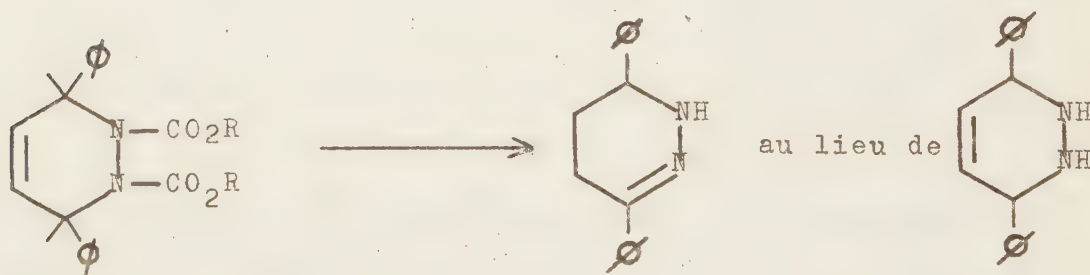
La facilité de cette réaction dépend évidemment de l'environnement de la fonction carbamate.

Diverses études ont été effectuées sur des produits ayant des structures voisines. Dans la série dodécahydro-phénanthrénique, substituée en 9 ou 10 par une fonction acide carboxylique, il s'est avéré très difficile d'effectuer une décarboxylation. Celle ci a pu être réalisée seulement à l'aide du chlorure de lithium (21) et c'est un dérivé chloré qui a été isolé après décarboxylation.

Ce dernier a ensuite été soumis à l'action de l'aluminohydruure de lithium pour conduire au produit non substitué.

Plusieurs études ont été réalisées sur des composés du type tétrahydropyridazine dicarboxylates analogues à ceux que nous étudions.

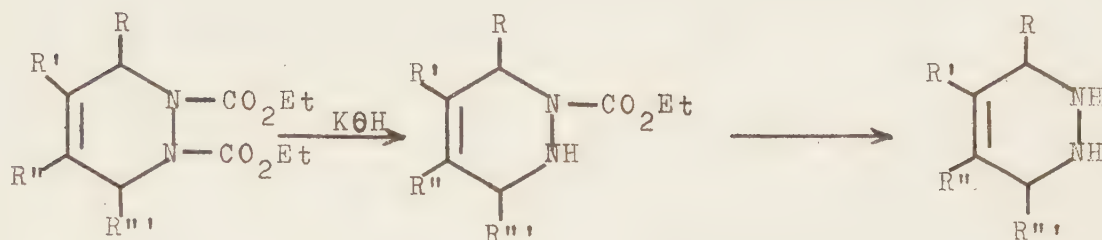
ALDER et NIKLAS (22) décrivent la décarboxylation de la diphenyl-3,6-N,N'-dicarbométhoxy- Δ^4 tétrahydropyridazine. Celle ci, effectuée par l'action d'une base en



milieu alcoolique, conduit au composé décarboxylé possédant la double liaison en position 1-6 au lieu de la diamine attendue possédant la double liaison en 4-5. Il y a eu migration de la liaison éthylénique qui s'est conjuguée avec le noyau aromatique.

BARANGER et LEVISALLES (23) ont effectué la décarboxylation de tétrahydropyridazines-N-N' dicarbéthoxylées

et hexasubstituées. Ils signalent que, pour certains

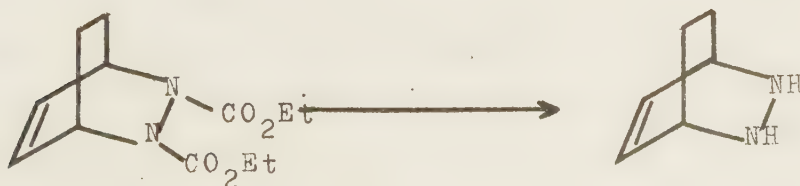


substituants, l'hydrolyse par la potasse alcoolique saponifie une seule fonction ester et qu'il est possible d'isoler le produit monodécarboxylé. D'ailleurs MOLNAR (24) n'arrive à réaliser que la monodécarboxylation de la dicarbéthoxy-1,2 hydroxyméthyl-6 méthyl-3 tétrahydro-1,2,3,6 pyridazine car

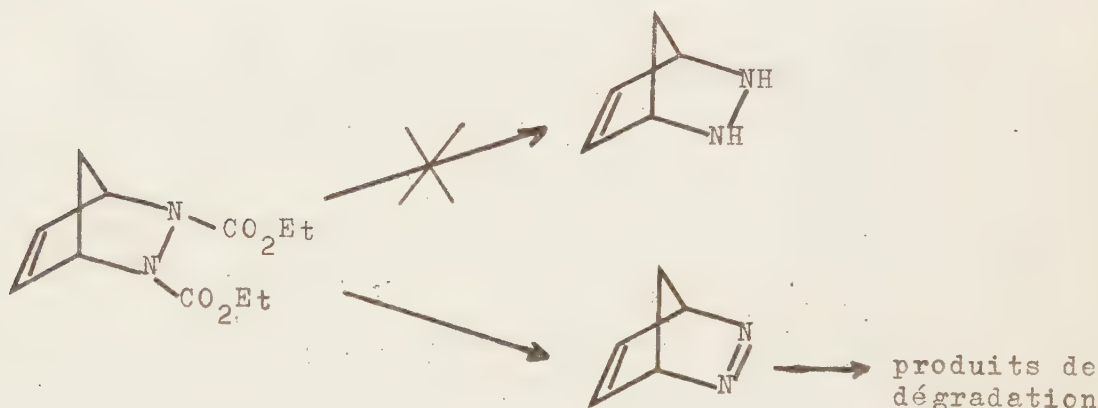


il y a stabilisation d'une fonction acide carbamique sous forme d'une lactone.

D'autre part ASKANI (25) a réalisé la saponification du dicarbéthoxy-2,3 diaza-2,3-bicyclo 2,2,2 octène-5 et obtenu la diamine attendue :



tandis que COHEN et col. (26) ont montré que la saponification du dicarbéthoxy-2,3 diaza-2,3 bicyclo 2,2,1 heptane ne conduit pas au diaza-2,3 bicyclo 2,2,1 heptane, mais à un composé azo qui se dégrade rapidement.



Dans ces divers travaux les auteurs réalisent aussi la décarboxylation des hexahydropyridazines correspondantes et il est à noter que cette réaction se fait toujours plus facilement en conduisant à des produits plus stables que ceux issus des tétrahydropyridazines. Il semble donc que l'influence d'une double liaison, et dans nos composés de la double liaison biexocyclique, soit très importante en ce qui concerne la stabilité de la diamine attendue.

La décarboxylation des carbamates par hydrolyse basique est donc une réaction très générale, mais sa facilité et la stabilité des produits formés dépendent étroitement de la nature du squelette carboné environnant et de ses effets électroniques.



LEVINA et col. (23) ont déjà réalisé l'hydrolyse des tétrahydropyridazines 10 et 11 ; celle ci a été effectuée dans la potasse alcoolique. Dans des conditions douces ils obtiennent le monoester, dans des conditions fortes, la diamine.

GILLIS et BECK (4) ont retrouvé également la même diamine.

a) Hydrolyse basique des déhydropipéridines :

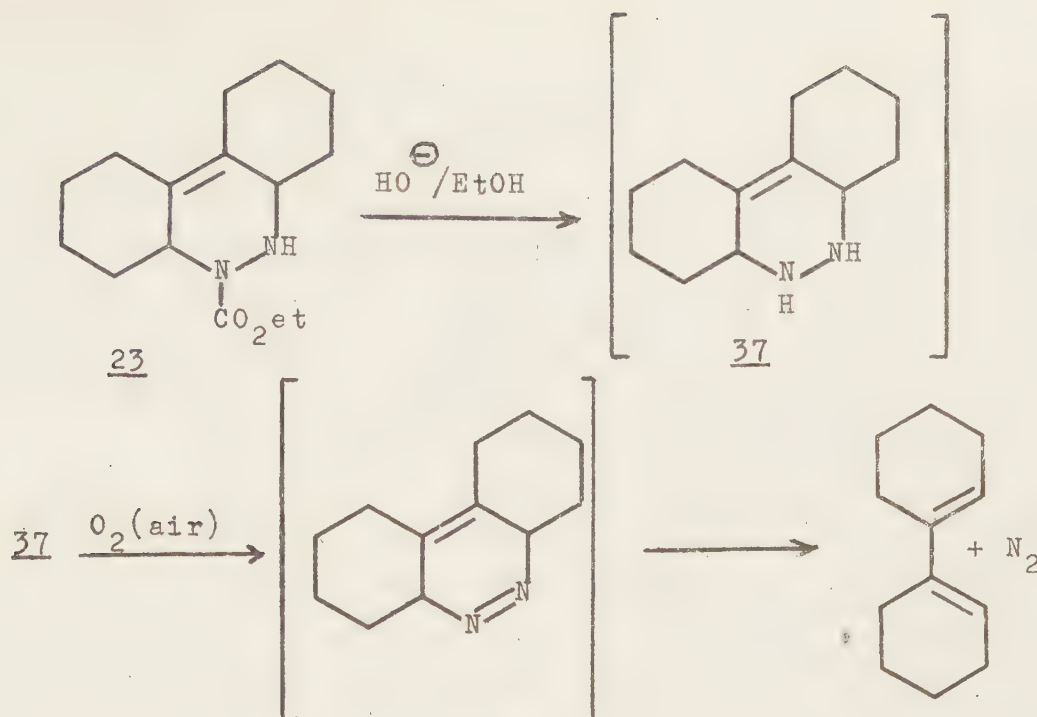
Nous avons effectué l'hydrolyse alcaline, par une solution d'éthanol contenant 10 % de potasse, du monocarbamate 5. Au bout de 24 h d'ébullition nous avons retrouvé le produit inchangé.

Nous avons alors repris cette réaction dans des conditions basiques plus fortes, c'est à dire avec une solution d'éthylate de sodium molaire dans l'alcool éthylique. Après 24 h d'ébullition, nous avons encore retrouvé le produit 5. La liaison $N-CO_2R$ est donc résistante à une attaque basique.

b) Saponification des tétrahydropyridazines-N-N' dicarboxylates :

Nous avons repris l'action d'une solution éthanolique de potasse à 10 % sur le composé 11. Après 3 h. de réaction, à ébullition, nous avons obtenu le produit monocarbéthoxylé 23. On peut donc affirmer que la présence d'une deuxième fonction carbamate, en α de la première, change considérablement la réactivité des composés.

Si nous continuons la réaction de la potasse alcoolique sur le produit monodécarboxylé 23 nous obtenons rapidement sa dégradation en bicyclohexényle-1,1'. Nous pensons avoir un schéma réactionnel analogue à celui proposé par COHEN et col. (26) avec passage par la



diamine **37** et par un composé azo qui est instable. La diamine **37** elle même est très peu stable et nous ne l'avons pratiquement jamais isolée au cours des diverses décarboxylations. Au cours d'une réaction par la potasse à 20 % dans le diéthylène glycol, effectuée sous azote à 245° pendant 17 h, nous avons pu cependant isoler cette diamine **37**, composé très instable, hygroscopique et qui, sous l'action de l'oxygène de l'air, se décompose rapidement en bicyclohexényl-1,1' avec dégagement d'azote. Nous avons pu prouver son existence par son spectre IR et par l'obtention du dérivé dibenzoylé.

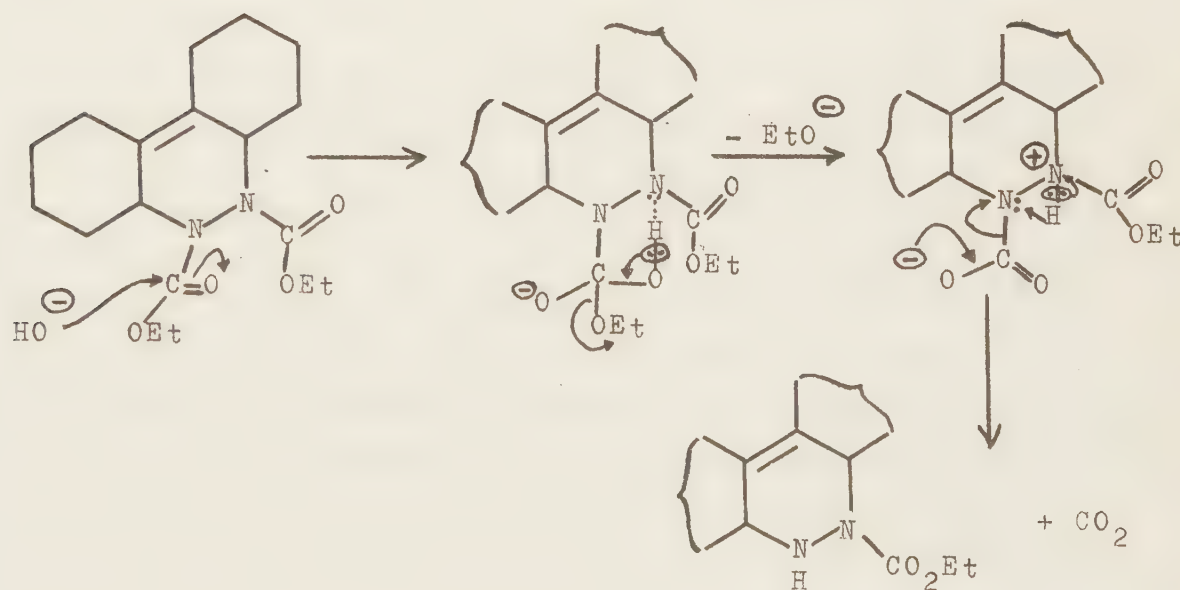
Nous avons étudié cette réaction de décarboxylation en faisant varier les conditions. Le chauffage à 80° du dicarbamate **11** dans l'alcool éthylique, en l'absence de base, ne provoque aucune réaction. Une concentration de 10 % de KOH dans l'éthanol, est une concentration basique suffisante pour effectuer la saponification successive des deux fonctions carbamates. Si l'on opère sous azote on peut alors isoler la diamine. Une solution de potasse éthanolique à 25 % provoque rapidement la monodécarboxylation, puis la dégradation en diène. Elle ne permet pas d'isoler la diamine.



Les essais de réaction à des températures différentes 40°, 60° et 80° montrent que l'on a intérêt à effectuer la réaction à 80° : dans ces conditions elle est totale au bout de 2 h. avec un rendement maximum en monoester et avec le minimum de formation de diène.

Lors de la décarboxylation on remarque la formation d'un précipité de carbonate.

Nous pouvons envisager un mécanisme simple permettant de mettre en évidence l'activité d'un azote en β de la fonction ester. En effet, nous avons montré que cet atome d'azote a une influence déterminante : il est logique de penser qu'il intervient par ses propriétés basiques. Dans un premier temps on envisage l'attaque nucléophile classique du carbone de la fonction carbonyle par l'ion hydroxyle ;

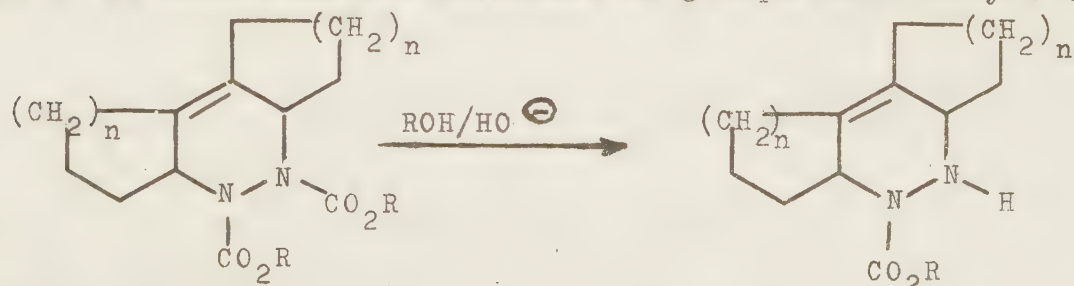




dans une deuxième étape il y a création d'une liaison N---H entre l'azote en β et l'hydrogène de l'hydroxyle (nous avons observé sur les modèles de DREIDING que la création de l'hétérocycle à 5 chaînons est possible), puis rupture de la liaison O-H, départ de l'ion éthoxyle (nous verrons ultérieurement que c'est une base plus forte que l'amine tricyclique) et d'une molécule de CO_2 , enfin il y a transfert de charge sous forme d'un proton entre les deux azotes.

Nous avons effectué la monodécarboxylation des tétrahydropyridazines-N-N' dicarboxylates 7 à 21 dans un alcool contenant 10 % de KOH (ou de NaOH), à 80° . Les tétrahydropyridazines carbéthoxylées sont mises en réaction dans l'éthanol, les carbométhoxylées dans le méthanol, de même que celles qui ont des groupements isopropyliques ou t-butyliques dans l'isopropanol ou l'alcool butylique tertiaire respectivement ; ceci pour éviter une réaction de l'alcool sur le composé à décarboxyler.

Cependant les carbamates benzyliques 13 et 14 ont été mis en réaction dans l'alcool isopropylique contenant la base, et le composé 15 dans l'alcool butylique tertiaire pour éviter des difficultés d'ordre expérimental comme nous le verrons par la suite. Nous avons obtenu respectivement les monocarbamates 22, 23, 24 à partir des composés carbéthoxylés ; 25, 26 et 27 à partir des composés carbométhoxylés, 28, 29 et 30 pour les carbamates possédant un groupe- $\text{CH}_2\phi$; 31, 32 et 33 pour ceux possédant un groupe isopropyle et enfin 34, 35 et 36 pour ceux qui possèdent un groupe tertibutyle :



$\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, 22: $n=1$, 23: $n=2$, 24: $n=3$

$\text{R}=\text{CH}_2\phi$, 28: $n=1$, 29: $n=2$, 30: $n=3$

$\text{R}=\text{t-Bu}$, 34: $n=1$, 35: $n=2$, 36: $n=3$.

$\text{R}=\text{CH}_3$, 25: $n=1$, 26: $n=2$, 27: $n=3$

$\text{R}=\text{i-Pr}$, 31: $n=1$, 32: $n=2$, 33: $n=3$



Nous portons les conditions des réactions et les résultats dans le tableau suivant. Les conditions plus ou moins fortes sont choisies pour avoir le rendement optimum indiqué en composé monocarboxylé. Il faut remarquer que ces rendements sont indiqués après purification des composés obtenus par chromatographie sur colonne.

TABLEAU

	-R	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -Ø	-HC $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-C(CH ₃) ₃
(1)	concentration OH ⁻ (en poids)	10%	10%	10%	10%	16%
(2)	durée de la réaction t°	3h	3h30	3h	3h30	15h
(3)	Rendement en monocarb.	<u>25</u> :30%	<u>22</u> :40%	<u>28</u> :10%	<u>31</u> :10%	<u>34</u> :55%
	(1)	10%	10%	10%	10%	16%
	(2)	3h	3h	2h	4h	36h
	(3)	<u>26</u> :30%	<u>23</u> :66%	<u>29</u> :50%	<u>32</u> :50%	<u>35</u> :60%
	(1)	10%	10%	10%	10%	16%
	(2)	7h	7h	3h	22h	24h
	(3)	<u>27</u> :50%	<u>24</u> :40%	<u>30</u> :50%	<u>33</u> :50%	<u>36</u> :60%

Nous remarquons que le groupe -CO₂CH₂ Ø est un bon groupe partant (ce qui ne permet pas pour autant d'avoir les meilleurs rendements en monocarbamates car on a déjà saponifié les deux fonctions sur une partie des molécules



alors qu'il reste encore du produit initial). Le groupement $\text{-CO}_2\text{t-Bu}$, au contraire, nécessite des conditions plus fortes pour se décarboxyler, ceci étant probablement dû à un mécanisme différent d'attaque de l'ion hydroxyle. On sait que les esters t-butyliques sont susceptibles de libérer le cation $^+\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Le monoester isolé est beaucoup plus stable et résistant à une attaque ultérieure, du OH^- , que les monoesters des autres séries.

En conclusion :

- la nature du squelette (on constate que les tétrahydropyridazines du type décahydro as-indacéniques telles que 28 et 31 se dégradent très rapidement) et l'existence d'une double liaison ont une grande influence sur la stabilité des tétrahydropyridazines :
- la présence d'un atome d'azote en α du groupement $\text{N-CO}_2\text{R}$ est nécessaire pour avoir la rupture de la liaison $\text{N-CO}_2\text{R}$ et la décarboxylation. Il est cependant possible de s'arrêter au produit de monodécarboxylation : la réaction se fait donc en deux étapes, les fonctions carbamates réagissant l'une après l'autre.

II - REACTION des CARBAMATES sur les ALCOOLS :

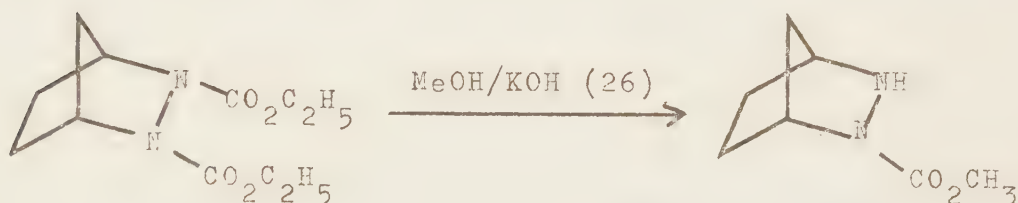
Nous avons entrepris l'étude de la réaction des carbamates sur les alcools dans le but d'accéder à de nouveaux produits difficiles à obtenir par synthèse directe : les dicarbamates mixtes par exemple.

De plus, ainsi que divers auteurs l'avaient déjà fait sur des carbamates plus simples, il était intéressant d'étudier les différents facteurs pouvant influencer cette réaction :



- influence du groupe ester mis en réaction, de l'alcool, et influence stérique du squelette,
- influence des basicités relatives des réactifs.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'exemples de réaction de ce type avec les dicarbamates, seuls COHEN et col. (26) en réalisent une, sans s'attarder à ce résultat car ils cherchaient en réalité à décarboxyler : l'action de la potasse méthanolique sur le dicarbéthoxy-2,3 diaza-2,3 bicyclo 2,2,1 heptane conduit au carbométhoxy-2



diaza 2-3 bicyclo 2,2,1 heptane au lieu du composé monocarbéthoxylé attendu.

Par contre l'action des alcools sur les monocarbamates a été étudiée par GAYLORD.

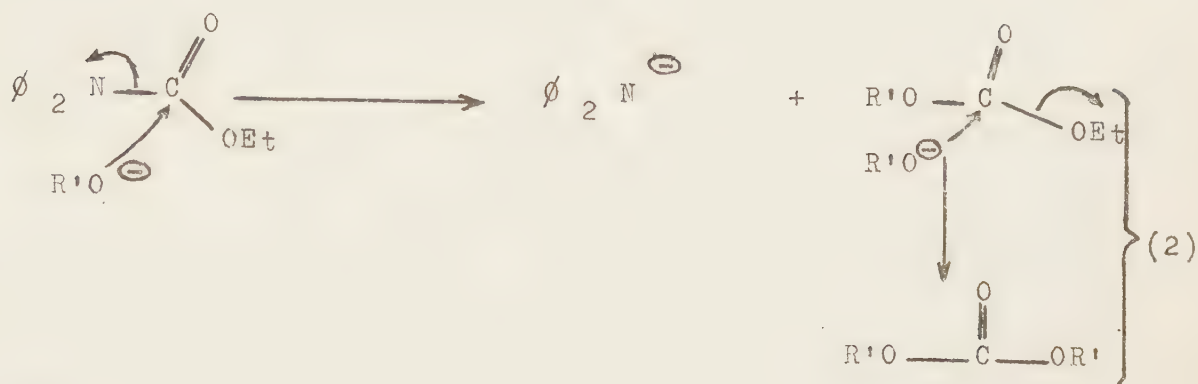
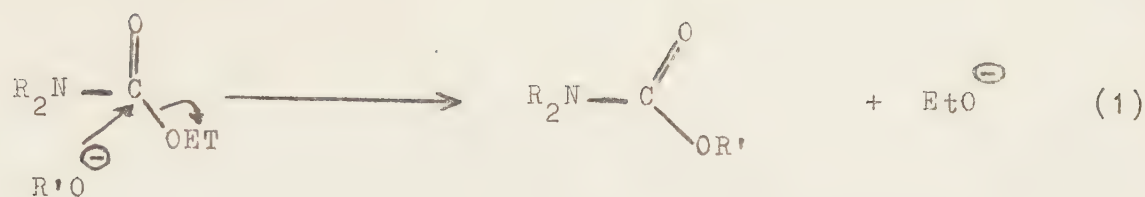
Dans une première étape, GAYLORD (27) étudie l'action de carbamates monosubstitués ou disubstitués sur les alcools isobutylique et benzylique sans catalyseur, ou en utilisant l'acide sulfurique comme catalyseur. Dans le cas des carbamates disubstitués il n'obtient aucune réaction.

Dans une deuxième étude, GAYLORD (28) reprend la réaction des carbamates disubstitués mais en présence d'alcoolates. Il observe différents résultats selon les substituants.

Ces études sur les carbamates disubstitués nous intéressent particulièrement puisque tous nos carbamates tricycliques sont disubstitués.

GAYLORD conclut à l'existence de deux mécanismes possibles :





Le mécanisme dépend des basicités relatives de l'amine secondaire R_2N^- et des ions alkoxydes.

Remarquons qu'il y a toujours attaque nucléophile par l'anion R'O^- sur l'atome de carbone du carbonyle. Ces mécanismes envisagent la réaction avec R'O^- et non avec HO^- .

Le fait que les dérivés de la diéthylamine suivent la voie (1) montre que ces composés sont des bases plus fortes que les alcoolates. Par ailleurs le fait que la diphénylamine est une base plus faible que les autres amines, et sans aucun doute que l'ion alcoolate, provoque la réaction (2) avec élimination du groupe amine.

Signalons que l'essai de réaction du carbamate d'éthyle avec les ions isobutylate et t-butylate a échoué.

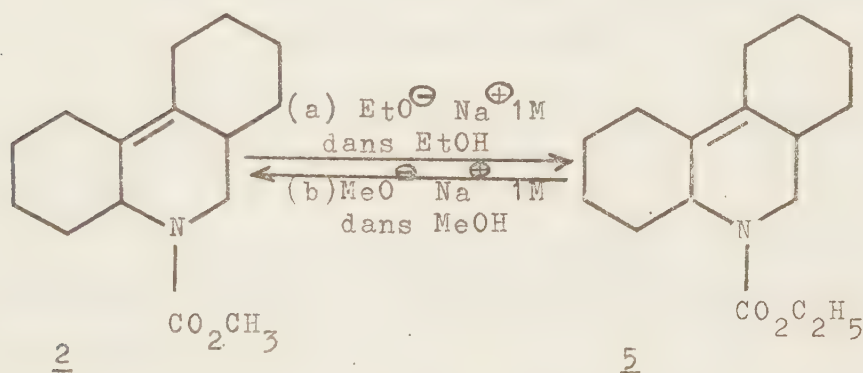
DEJARDIN et col. (29), HOUGHTON et WILLIAMS (30) ont considéré l'hydrolyse alcaline d'esters pyridiniques et constaté que les esters possédant un azote en position β ou δ donnent des chélates avec des complexes de cuivre qui catalysent l'hydrolyse ou la transestérification. Ces exemples sont tous pris en série hétérocyclique.



Nous allons exposer nos résultats et comparer avec les résultats de la littérature. Nous essaierons successivement l'action des alcools sur les déhydropipéridines et les tétrahydropyridazines pentasubstituées ou hexasubstituées.

1°) Action des alcools sur les déhydropipéridines :

Ces composés sont des monocarbamates disubstitués. Nous avons étudié, par exemple, l'action de l'éthylate de sodium 1M dans l'alcool éthylique sur la N-carbométhoxy déhydropipéridine 2 et celle d'une solution 1 M de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique sur la N-carbéthoxydéhydropipéridine 5.



La première réaction (a) est beaucoup plus rapide et se fait beaucoup mieux que la réaction (b) ; la réaction (a) est pratiquement terminée après 24 h d'ébullition, alors que la réaction (b) a à peine débuté. Nous avons alors poursuivi l'étude de ces deux réactions en fonction du temps et nous avons constaté que le composé 5 ne réagit pratiquement pas : après 55 h de réaction (b) on obtient un pourcentage d'ester méthylique 2 inférieur à 10 % ; après 70 h ce pourcentage n'a pratiquement pas augmenté. Par contre l'ester méthylique 2, conduit après 17 h de traitement à environ 50 % de produit transestérifié ; ensuite la proportion d'ester 5 continue à croître mais



après 70 h de réaction la proportion d'ester méthylique 2 résiduel est constante et de l'ordre de 10 %.

L'action des alcools, catalysée par les ions alkoxydes, sur les carbamates 2 et 5 semble être compatible avec le mécanisme type (1) de GAYLORD. Ceci indiquerait que l'amine secondaire correspondante à ces carbamates a une basicité supérieure à celle des ions CH_3O^- ou $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ et le fait que les réactions donnant 2 et 5 ne soient totales ni l'une, ni l'autre, est le résultat d'une compétitivité entre ces deux ions de force voisine.

Signalons que nous n'avons pas envisagé l'action de $\phi\text{CH}_2\text{OH}$ pour des raisons d'ordre expérimental.

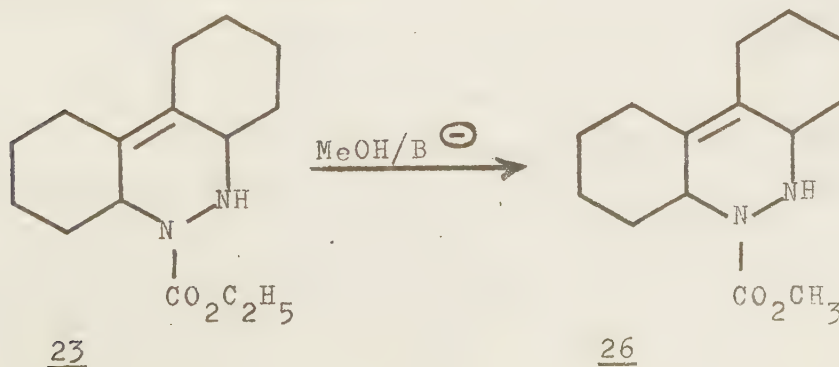
2°) Action des alcools sur les tétrahydropyridazines N-carboxylates :

Les tétrahydropyridazines N-carboxylates qui nous intéressent possèdent un atome d'azote en α de la fonction carbamate.

Nous traitons, par exemple, les essais de trans-
térification par le méthanol de la tétrahydropyridazine monocarbéthoxylée 23.

a) Influence de la basicité du milieu :

Nous effectuons chaque réaction pendant 3 h, à reflux du méthanol. Si on utilise le méthanol pur on récupère intégralement le produit initial 23, de même avec le méthanol contenant 5 % de soude.





Si l'on effectue l'action du méthanol contenant 10 % de soude, ou celle d'une solution méthanolique de méthylate de sodium à 1 % la réaction est totale et l'on obtient uniquement la tétrahydropyridazine N-monocarbométhoxylée 26. Cependant il faut noter dans ce dernier cas un début de décarboxylation des composés avec apparition de diène. Nous concluons de ces résultats qu'un agent basique (ou catalyseur basique) est nécessaire pour effectuer la transestérification du monocarbamate 23 en 26. Nous utiliserons désormais la solution méthanolique de soude à 10 %.

b) Nous avons déterminé que la température optimale de la réaction est celle de 80°. Dans ces conditions on obtient uniquement l'ester méthylique 23 après 3 h de réaction, avec le minimum de produits de dégradation.

Si nous faisons varier le temps de réaction nous obtenons les résultats suivants.

avec NaOH 10 % dans MeOH :

Temps de réaction	30mn	1h	1h30	2h	2h30	3h
% ester <u>23</u>	45	30	17	10	9	0
% ester <u>26</u>	55	70	83	90	91	90+10% bicyclohexényle-1,1'.

avec NaOH 5 % dans MeOH :

Temps de réaction	3h	8h	9h	12h	15h	24h
% ester <u>23</u>	100	40	25	18	0	0
% ester <u>26</u>	0	60	75	82	90+10% diène	diène

Il est évident que l'avancement de la réaction augmente avec le temps mais nous voyons, qu'arrivés à un certain stade, la réaction de décarboxylation entre en jeu. Ce problème n'existait pas pour les carbamates ne possédant pas d'azote en β de la fonction.

c) Influence de l'alcool R'OH :

Nous avons effectué les réactions avec plusieurs alcools (à 10 % NaOH, à 80 ° pendant 3 h) R'OH. Lorsque R' est le groupe méthyle, nous avons vu que la réaction est totale ; avec le cyclohexanol, l'alcool isopropylique ou l'alcool t-butylique on observe la décarboxylation partielle ou totale du produit 23 et la formation de bicyclohexényle-1,1,1' mais pas de réaction de l'alcool.

Avec le phénol, la réaction ne se fait pas.

En toute rigueur il faudrait envisager aussi l'influence du squelette de la tétrahydropyridazine tricyclique et celle de la nature du groupe ester. L'exposé de ces résultats serait long ; il est implicitement compris dans les tableaux donnant les résultats des réactions sur les dicarbamates.

Il était intéressant de déterminer les conditions de la réaction d'un alcool sur un carbamate ceci a été réalisé avec le composé 23 et l'alcool méthylique. Nous avons établi qu'un agent basique est nécessaire pour que la réaction ait lieu mais nous ne pouvons affirmer que celle-ci a lieu selon le schéma (1) proposé par GAYLORD, ou selon le schéma (2). Les produits de la réaction semblent en effet être le résultat d'une compétition entre les réactions de transestérification et de décarboxylation plutôt que celui d'une compétition entre divers groupes de basicité différente. On finit toujours par arriver à la décarboxylation totale du produit.

3°) Action des alcools sur les tétrahydropyridazines-N,N' dicarboxylates.

Nous devons nous attendre, ici, à avoir comme dans le cas des monocarbamates une compétition entre la réaction de l'alcool et celle de décarboxylation. Nous pouvons donc être en présence d'un mélange complexe de

produits selon le schéma suivant.

La réaction la plus simple attendue consiste à échanger les deux groupes-R des carbamates $N-CO_2R$ par les groupes R' de l'alcool $R'OH$: le dicarbamate I conduit alors au dicarbamate II ; si une seule fonction réagit on obtient le dicarbamate mixte III.

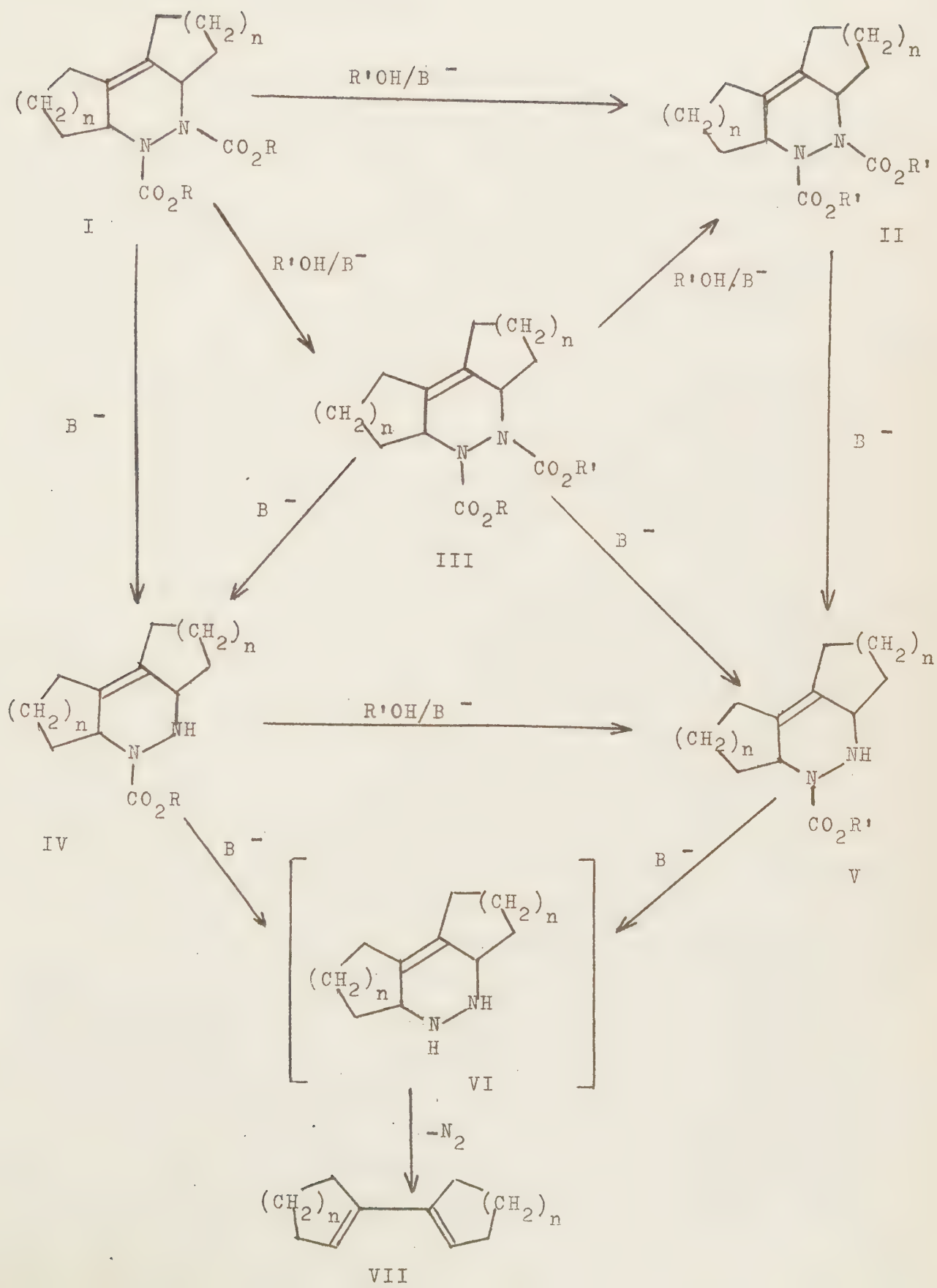
Lorsque la réaction de décarboxylation intervient en premier lieu sur I, sans action de l'alcool, ou sur II, ces composés conduisent respectivement aux monocarbamates IV et V ; le composé III est susceptible de donner l'un ou l'autre. Le monocarbamate IV réagissant à son tour sur l'alcool $R'OH$ donne le monocarbamate V. IV et V se décarboxylent pour donner la diamine VI. Cette diamine instable donne, comme nous l'avons déjà vu, le diène VII correspondant au dicarbamate initial avec un dégagement d'azote.

En supposant qu'il y a réaction de l'ion RO^- , le mécanisme (1) de GAYLORD peut permettre d'obtenir les composés II, III et IV de ce schéma, le mécanisme (2) devrait nous conduire uniquement aux produits correspondant à la décarboxylation IV et VI et au diène.

Nous allons étudier ces diverses possibilités sur un exemple, celui de l'action du méthanol sur la tétrahydropyridazine dicarbéthoxylée 11.

Si les conditions de la réaction sont fortes on peut donc s'attendre, d'après le schéma expliqué ci-dessus, à n'avoir que du diène ; si elles sont les plus douces possibles et si l'alcool réagit bien sur le dicarbamate on peut s'attendre à n'avoir que du diester mixte ou du dicarbamate transestérifié. Dans la plupart des cas, comme il est difficile de contrôler les conditions de la réaction il est logique d'attendre, non pas un seul produit, mais un mélange des produits de décarboxylation et de transestérification.

Le composé 11 peut donc conduire au composé dicarbométhoxylé 8 mais aussi, comme nous l'avons vu sur le schéma général, au dicarbamate mixte 38 et aux produits de monodécarboxylation de chacun de ces produits c'est à dire les



monocarbamates 23 et 26. Si les conditions sont trop fortes, on aura également du bicyclohexényle-1,1'.

a) Influence de la basicité :

L'action du méthanol est effectuée à 80° pendant 2 h. Avec le méthanol seul, ou avec une solution de soude méthanolique à 5 % on récupère le composé initial 11 sans aucune réaction. Nous avons déjà observé ceci sur les monocarbamates, il n'y a pas de raison apparemment pour que l'action de l'alcool R'OH soit plus facile sur les dicarbamates.

Avec une solution de méthylate de sodium à 1 % dans le méthanol nous obtenons les composés 11, 8, 23, 26 et le diène : on n'obtient pas de diester mixte 38 et seulement des traces de diester 8, la quantité de diène est déjà assez abondante. Nous en déduisons que la réaction est déjà trop forte dans ces conditions.

Prenons les conditions qui donnaient la réaction seule de l'alcool sur les monocarbamates, c'est à dire une solution de soude méthanolique à 10 % : nous obtenons les mêmes produits que précédemment mais cette fois-ci avec du diester mixte 38, en quantité plus abondante que le diester méthylque 8 ; le monocarbamate 26 est aussi en quantité plus abondante que 23 ; le bicyclohexényle-1,1' est obtenu seulement à l'état de traces.

Ces conditions sont les meilleures pour l'obtention des produits provenant de la réaction du méthanol.

Lorsqu'on utilise les réactifs précédents pendant 15 h., il n'y a toujours pas de réaction avec le méthanol pur, mais avec la solution de soude à 5 % dans le méthanol on récupère des traces de 11 et 38, très peu de 8 et 23 et beaucoup de 26. Avec les autres réactifs les conditions sont trop fortes et on obtient surtout du bicyclohexényle-1,1'.

Pour que la réaction ait lieu une base est donc nécessaire ; la présence de méthylate accélère la réaction

de décarboxylation. Nous adopterons en général une solution de soude dans l'alcool, à 10 % pendant 3 h. environ.

b) Influence de la température :

Nous avons vu que la température de 80° convenait le mieux pour les monocarbamates. Dans l'exemple choisi nous obtenons à cette température essentiellement le composé transestérifié monodécarboxylé 26.

A 60° on récupère après réaction et par ordre d'importance les composés 11, 38, 8, puis 23 et 26. A 40° on retrouve le produit initial 11 en quantité très prépondérante : il y a seulement des traces de produits transestérifiés 8 et 26.

c) Influence de la durée de réaction :

Si la réaction de la soude méthanolique à 10 %, à 80°, dure 1 h, on récupère essentiellement le produit initial 11, au bout de 2 h, c'est le composé mixte 38 qui est en quantité prépondérante, au bout de 3 h. on a surtout le produit 26 à côté des autres produits.

La formation du diester mixte 38, qui tendrait à montrer que l'attaque des deux fonctions se fait de façon consécutive, a été obtenue avec un rendement optimum avec une solution de NaOH à 5 % dans MeOH, à 55° pendant 40 h. Le diester mixte a pu être isolé par chromatographie sur colonne.

Nous exposons nos résultats à partir des carbamates 7 à 21 dans les tableaux suivants. Nous avons essayé de déterminer chaque fois les conditions qui permettent d'obtenir le maximum du produit provenant de la réaction de l'alcool. Lorsque cette réaction a lieu nous indiquons le type de produit formé d'après le schéma général. Nous n'indiquons pas les % de produits dans les divers mélanges. En effet, ceux-ci n'ont pu être analysés que par CPV et, vu le nombre de composés, il n'est pas possible d'évaluer leurs proportions respectives avec une précision suffisante.

d) Discussion des résultats :

La présence indispensable d'un agent basique qui nous place dans les conditions de décarboxylation rend la discussion difficile.

Nous constatons qu'il y a toujours formation des mêmes types de produits II et V, ou V seulement, dans des conditions voisines. Nous avons observé seulement la formation du diester mixte carbéthoxylé - carbométhoxylé dans le cas des composés possédant des cycles latéraux cyclohexaniques et cyclopentaniques, respectivement 38 et 39.

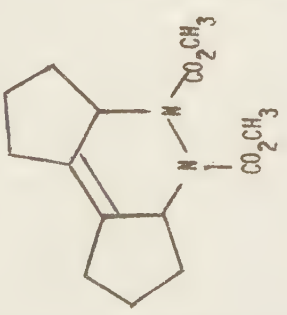
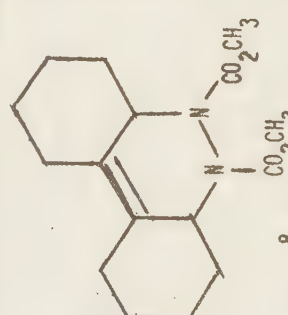
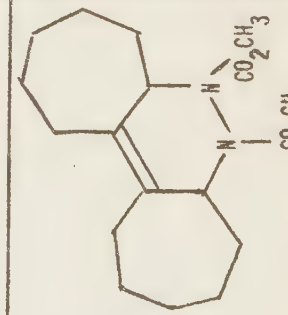
Prenons pour base de la discussion les mécanismes proposés par GAYLORD.

Dans le cas du mécanisme (1), on doit envisager que la diamine tricyclique VI est plus forte, du point de vue basique, que le groupe nucléophile partant, sinon elle serait libérée en premier lieu et on n'observerait pas de produit tricyclique transestérifié. Il en serait de même pour les amines secondaires de type IV ou V or il est connu (31) que la présence de deux atomes d'azote en α l'un de l'autre diminue la basicité des amines.

Si l'on avait un mécanisme du type (2) on n'observerait pas de carbamate tricyclique provenant de la réaction de l'alcool. On peut donc éliminer un tel mécanisme, au moins partiellement. Il pourrait y avoir compétitivité entre les mécanismes (1) et (2) en cas de force comparable des bases mais ceci est peu vraisemblable.

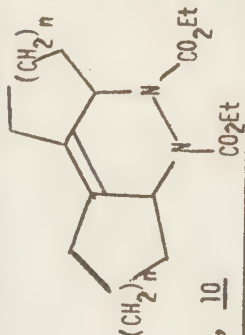
Avant de poursuivre plus loin la discussion comparons les variations dues au radical R du carbamate initial.

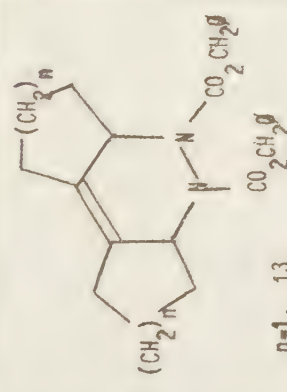
Nous avons trois types différents d'esters selon qu'ils dérivent d'alcools primaire, secondaire ou tertiaire. Nous remarquons que les esters d'alcool tertiaire ne donnent lieu à aucune réaction sur les alcools mais aussi que la réaction de décarboxylation est difficile sur ces esters ; pour les esters secondaires, isopropyliques la décarboxylation est plus facile et on observe plus fréquemment les

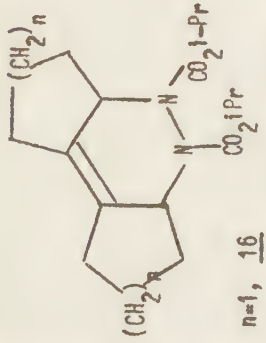
Produit initial	Alcool mis en réaction	durée	Produits obtenus	Type de produit formé par transestérification (Cf. schéma).
 <u>7</u>	EtOH	1h à 4h	<u>25</u> + <u>22</u>	V
		4h et plus	apparition du bicyclopentényl-1,1' et dégradat.	
	n-PrOH	3h	<u>25</u>	
		6h	bicyclopentényl-1,1'	
	t-PrOH	3h à 9h	<u>7</u> + <u>25</u> + <u>31</u>	V
		24h	bicyclopentényl-1,1'	
	t-BuOH	3h à 24h	<u>7</u> + <u>25</u>	
	EtOH	1h	<u>8</u> + <u>11</u> (traces mixte) + <u>26</u> + <u>23</u>	$\left. \begin{array}{l} \text{II} + \text{III} \\ \text{V} \end{array} \right\}$
		2h	<u>26</u> + <u>23</u>	
		3h	<u>23</u>	
 <u>8</u>	n-PrOH	3h à 9h	<u>26</u> + bicyclohexényl-1,1'	
	t-PrOH	3h à 9h	<u>26</u> + bicyclohexényl-1,1'	
	t-BuOH	3h à 9h	<u>26</u>	
	EtOH	3h à 9h	<u>24</u> ; puis <u>24</u> + diène	V
	n-PrOH	3h à 9h	<u>27</u> ; puis <u>27</u> + diène	
 <u>9</u>	t-PrOH	id.	<u>33</u> ; puis <u>33</u> + diène	V
	t-BuOH	id	<u>8</u> ; puis <u>8</u> + <u>27</u> ; <u>8</u> + <u>27</u> + diène	
			Nous avons vérifié au cours de divers pré- lèvements que l'on n'obtient jamais de diester mixte.	

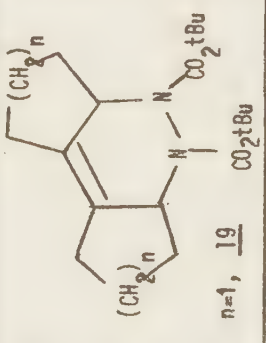
Nous n'avons jamais observé de réaction de l'alcool propylique normal, ni de l'alcool butylique tertiaire, quelles que soient les conditions ou les produits de départ. Nous avons constaté seulement la monodécarboxylation ou la décarboxylation totale des produits mis en réaction. Il faut signaler que la décarboxylation est plus lente dans tBuOH que dans n-PrOH.

Nous ne mentionnerons donc plus ces réactions dans les tableaux de résultats.

 n-1, <u>10</u>	MeOH	1h à 4h	<u>10</u> + <u>39</u> + <u>7</u>		<u>11</u> + <u>V</u> + <u>111</u>
n-2, <u>11</u>		4h à 10h	apparition de <u>22</u> et <u>25</u> + bicyclopentényle-1,1'		<u>V</u>
	tPr-OH	2 h à 4h	<u>10</u> (traces) + <u>22</u> + <u>31</u>		<u>V</u>
		4h et plus	<u>22</u> + <u>31</u> + bicyclopentényle-1,1'		
	MeOH	1h	<u>8</u> + <u>11</u> + <u>38</u> + <u>23</u> + <u>26</u>		<u>11</u> + <u>111</u> + <u>V</u>
n-3, <u>12</u>		2 h	mêmes produits, les plus abondants étant <u>26</u> + <u>38</u>		
		3h	apparition du bicyclohexényle-1,1'		
	tPr-OH	1h à 18h	<u>11</u> + <u>23</u> + bicyclohexényle-1,1'		
	MeOH	1h à 2h	<u>12</u> (traces) + <u>9</u> + <u>24</u> + <u>27</u>		} <u>11</u> + <u>V</u>
		3h à 6h	<u>24</u> + <u>27</u> puis diène		
	tPr-OH	3h à 9h	<u>33</u>		<u>V</u>

 n-1, <u>13</u>	MeOH	3h à 9h	<u>7</u> + <u>25</u> + <u>28</u>		II + V
		24h	bicyclopentényle-1,1'		
	EtOH	3h à 9h	<u>28</u>		
		24h	bicyclopentényle-1,1'		
	iPrOH	3h à 24h	<u>13</u> + <u>28</u>		
	MeOH	30' à 2h	<u>9</u> + <u>29</u> + <u>26</u>		II + V
		7h	apparition du bicyclohexényle-1,1'		
	EtOH	30' à 1h	<u>23</u> + <u>29</u> (traces)		V
		7h	bicyclohexényle-1,1'		
	iPrOH	4h	<u>14</u>		
		5h à 24h	<u>29</u> + bicyclohexényle-1,1'		
	MeOH	3h à 9h	<u>9</u> (traces) + <u>27</u> puis app. du diène		II + V
n-3, <u>15</u>	EtOH	id.	<u>24</u> puis bicycloheptényle-1,1'		V
	iPrOH	id.	<u>33</u> puis bicycloheptényle-1,1'		V

 n=1, <u>16</u>	MeOH	3h à 24h	<u>7</u> (traces) + <u>25</u> (traces) + <u>31</u>	II + V
	EtOH	3h à 24h	<u>16</u> (9h), puis <u>31</u> + <u>22</u>	V
	MeOH	3h à 9h	<u>8</u> (traces) + <u>26</u> + <u>17</u>	II + V
n=2, <u>17</u>	EtOH	id	<u>32</u>	
	MeOH	id	<u>9</u> (traces) + <u>33</u> + <u>18</u> + <u>27</u>	V + II
	EtOH	id	<u>18</u> + <u>33</u> + <u>24</u>	V
n=3, <u>18</u>	MeOH	3h à 9h		
	EtOH	id		
	MeOH	id		

 n=1, <u>19</u>	MeOH	3h à 24h	<u>19</u> + <u>34</u>	
	EtOH	3h à 24h		
	1PrOH	3h à 24h		
n=2, <u>20</u>	MeOH	id	<u>20</u> + <u>35</u>	
	EtOH	id		
	1PrOH	id		
n=3, <u>21</u>	MeOH	3h à 24h	<u>21</u> + <u>36</u>	
	EtOH	3h à 24h		
	1PrOH	3h à 24h		

produits provenant de la réaction de l'alcool ; les esters d'alcool primaire qui se décarboxylent bien donnent plus facilement les esters du type II, V ou même III. Il semble bien que la facilité des réactions de décarboxylation et celle de la réaction des alcools aillent de pair. Or, la réaction de décarboxylation est liée à celle d'hydrolyse, c'est à dire à la formation de l'acide carbamique tricyclique.

Celle ci peut être envisagée si l'on considère que l'espèce attaquante est l'ion hydroxyde. GAYLORD n'envisage pas la possibilité d'une telle attaque car il opère en milieu alcoolique, la réaction étant catalysée par les ions alcoolates. Nous devons également envisager, quant à nous, la présence d'ions HO^- dans le milieu qui saponifient les esters carbamiques en libérant les acides correspondants.

En conclusion, nous pensons que, s'il ne faut pas éliminer complètement la possibilité d'existence d'un mécanisme du type (1) de GAYLORD, (cf. les résultats obtenus avec les composés benzyliques qui semblent donner avec plus de facilité les composés transestérifiés) il est indispensable de considérer, dans les conditions où nous opérons, la possibilité de formation de l'acide carbamique et tout simplement l'estérification de cet acide.

Cet acide n'aurait pas une durée de vie négligeable et serait susceptible de s'estérifier. On a observé des cas où un tel acide réagit sur un alcool voisin pour donner, par exemple, une lactone (26).

Ce mécanisme en deux temps est favorisé évidemment, lorsque les réactions d'hydrolyse sont suffisamment douces pour éviter la décarboxylation rapide, et lorsque l'estérification de l'acide par l'alcool se fait bien c'est à dire dans le cas des alcools primaires par exemple.

Pour la facilité des réactions il faut aussi tenir compte des facteurs stériques pour nos composés : ils permettent d'expliquer que certaines réactions soient impossibles. Il faut enfin envisager pour les esters t-butyliques un mécanisme de coupure différent susceptible

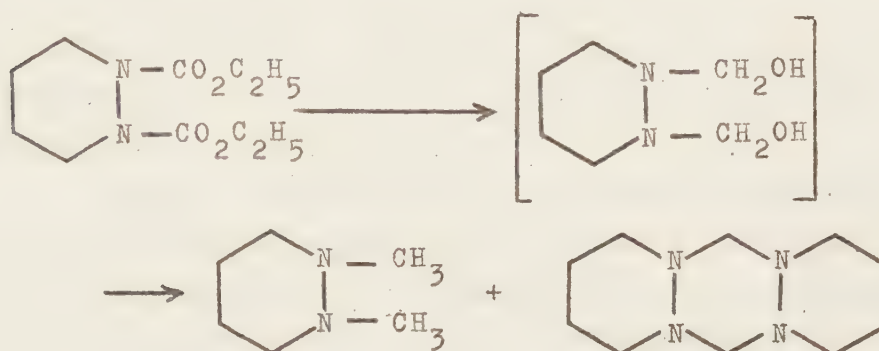
de conduire à une décarboxylation plutôt qu'à une trans-
térification. Il nous semble que les facteurs stériques
sont prépondérants ; nous trouvons une preuve supplémentaire
de leur importance dans le fait que la réaction des esters
d'alcools primaires et d'esters isopropyliques sur MeOH
marche mieux lorsque les substituants des noyaux tétrahy-
dropyridaziniques sont des cycles cycloheptaniques : ces
derniers présentent des contraintes de tension moins dures
que les homologues inférieurs et les fonctions esters
présentent moins d'interactions avec les H des chaînons
méthyléniques, en β de l'azote, des cycles latéraux.
La molécule peut se présenter sous une forme plus favorable
à l'attaque.

En résumé nous pouvons conclure de cette étude que
les conditions des réactions et les facteurs stériques sont
prépondérants et que la durée de vie de l'acide carbamique
n'est pas négligeable car nous avons constaté dans de
nombreux cas son estérification par l'alcool du milieu réac-
tionnel. Néanmoins cet acide n'a jamais pu être isolé et entre
en réaction dès sa formation, soit pour la décarboxylation,
soit pour l'estérification qui sont souvent deux réactions
compétitives. En choisissant judicieusement les conditions
opératoires on arrive cependant à limiter la décarboxylation
et à obtenir, dans certains cas, un diester mixte, ce qui
confirme en outre que l'attaque des deux groupes carbamates
est consécutive et peut-être indique aussi la participation
d'un azote en β .

III - REDUCTION DE LA FONCTION CARBONYLE :

Nous envisageons la réduction des déhydropipéridines
et des tétrahydropyridazines tricycliques par l'aluminohydrure
de lithium.

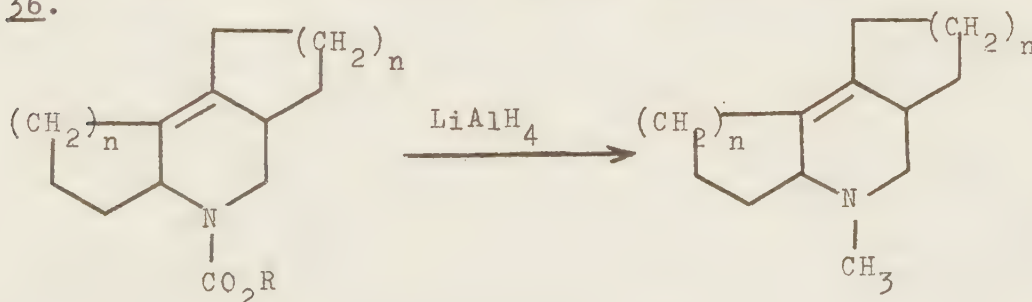
SNYDER et MICHELS (34) étudient pour la première fois la réduction des hydrazino diesters. Par réduction de la dicarbéthoxy-1,2 hexahydropyridazine au moyen de LiAlH_4 , ils obtiennent la diméthyl-1,2 hexahydropyridazine et une petite quantité de dimère tricyclique. Ils pensent expliquer la formation de ce dimère grâce à la formation intermédiaire d'un diol, produit de la réduction normale



des esters, instable et donc qui n'a pu être isolé.

Depuis lors, nombreux sont les exemples (35,36) d'utilisation pour permettre le passage à un dérivé N-méthylé.

Nous avons donc réalisé ces réductions en pensant obtenir les dérivés possédant le groupe N-CH_3 et afin d'essayer de mettre en évidence, ou d'isoler, le diol intermédiaire. Il était intéressant, en outre, de vérifier le comportement des composés du type hydrazinomonoester 22 à 36.



$n=1,2,3$; $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

1 à 6

40 : $n = 1$;

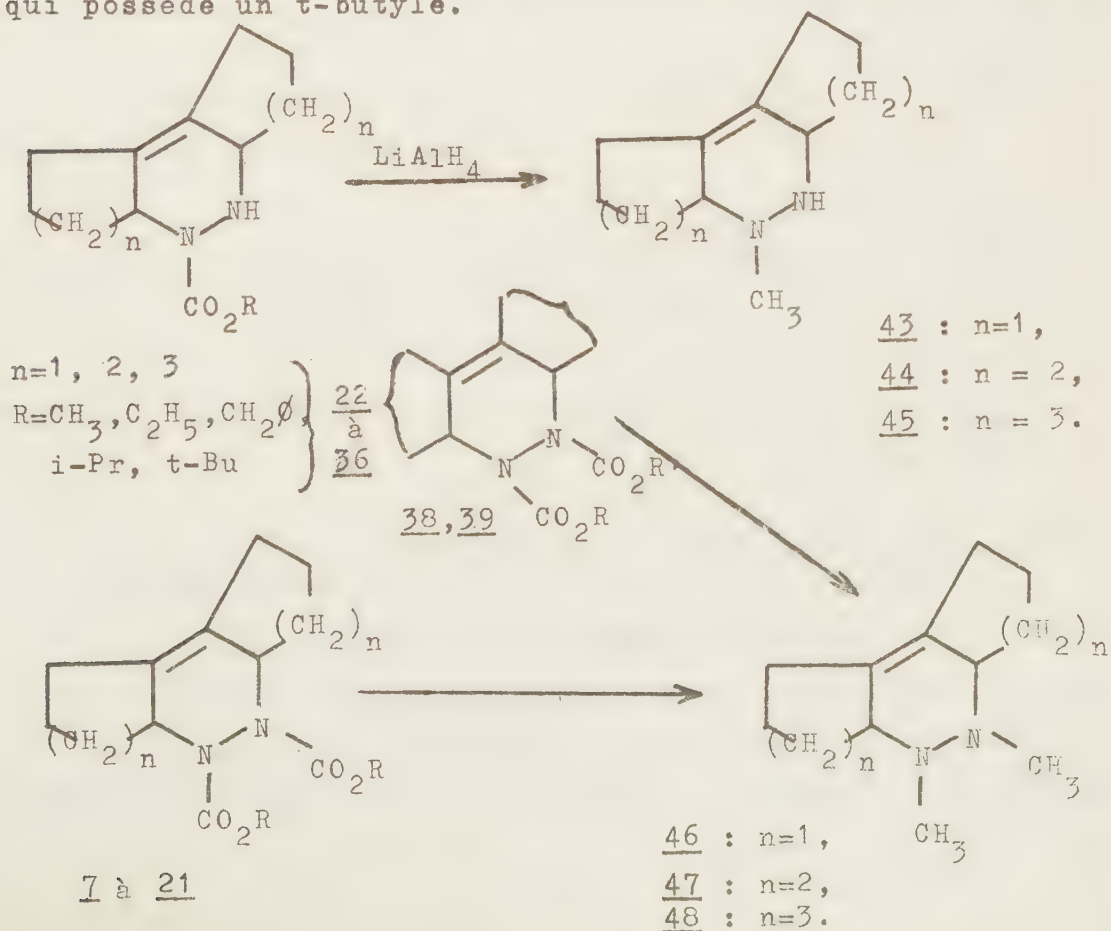
41 : $n = 2$;

42 : $n = 3$.

Tout d'abord nous avons effectué l'action de l'aluminohydrure de lithium sur les déhydropipéridines 1 à 6 et obtenu successivement les dérivés N-méthylés 40 lorsque les cycles latéraux sont cyclopentaniques, 41 pour les cycles cyclohexaniques et 42 pour les cycloheptaniques. Les rendements des réactions sont à peu près tous les mêmes compris entre 55 et 65 %.

La réduction des tétrahydropyridazines monocarboxylates conduit également aux trois composés 43, 44 et 45 : il s'agit toujours des composés N-méthylés. Signalons que les rendements de ces réactions sont faibles et que les produits obtenus se dégradent facilement.

Enfin, la réduction des dicarbamates par LiAlH_4 , conduit de la même façon à trois types de composés, possédant deux N-CH_3 , suivant que la réaction est effectuée sur les produits à cycles latéraux cyclopentaniques, cyclohexaniques et cycloheptaniques. Les rendements sont voisins de 50 %. On ne constate pas de variation importante de la réactivité lorsqu'on passe du groupe ester possédant un méthyle au groupe qui possède un t-butyle.



La réduction des diesters mixtes 38 et 39 conduit respectivement aux diamines déjà obtenues 46 et 48.

Le fait que l'on obtienne les mêmes composés N-méthylés à partir des composés possédant des groupes -CO_2^{R} différents montre que les tétrahydropyridazines, de la même famille, préparées, ont bien la même structure. Nous vérifierons d'ailleurs, avec les données spectrographiques, (cf. chapitre suivant) que la structure est bien celle que nous avons indiquée.

Dans les résultats concernant la réduction des dicarbamates et des monocarbamates il apparaît que l'influence des cycles n'intervient pas sur le mécanisme de la réaction puisque nous avons toujours les produits classiques attendus ; cette influence joue seulement sur la stabilité des produits finaux. L'alcool intermédiaire n'a pu être ni isolé, ni décelé, cependant dans le cas des dicarbamates nous avons quelquefois obtenu, en très faible quantité un produit de masse molaire élevée pouvant correspondre au produit de dimérisation isolé par SNYDER. Enfin, il semblerait que les deux fonctions carbamates soient équivalentes et réagissent simultanément car un produit contenant à la fois N-CH_3 et N-CO_2^{R} n'a jamais été isolé.

En résumé, l'action de LiAlH_4 sur nos produits conduit à la réaction classique des carbamates en amines. Les produits obtenus sont intéressants car ils permettent le passage à des ammonium quaternaires et rendront peut être possible une étude conformationnelle des divers composés.

IV - STABILITE et REACTIVITE de la DOUBLE LIAISON :

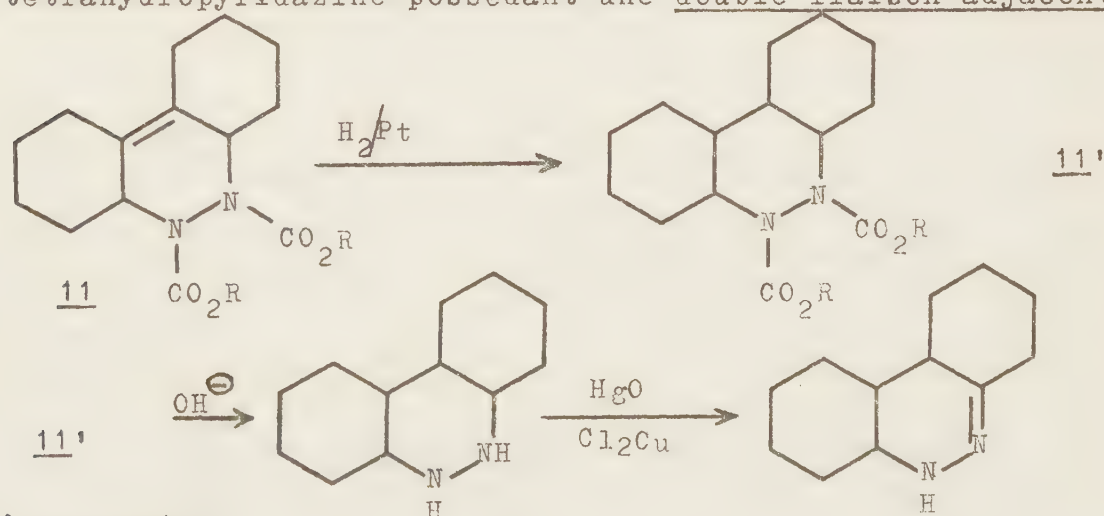
1°/ Stabilité de la double liaison :

Nous avons voulu étudier le problème concernant la stabilité de la double liaison biexocyclique dans les carbamates. L'étude de ce problème a été particulièrement intéressante

en séries dodécahydrophénanthrénique et homologues (37) où elle a permis de faire des déterminations de structure et des études concernant l'analyse conformationnelle des divers composés au moyen de la théorie des angles dièdres. Nous avons en effet vérifié que la double liaison était plus stable en position biendocyclique et nous avons pu déterminer les différences d'énergie libre entre les diverses structures carbonées à double liaison biexocyclique et biendocyclique.

Nous avons pensé qu'une telle étude était possible pour les composés tricycliques possédant un ou deux atomes d'azote dans le cycle central. A priori aucun effet d'ordre électronique ne s'opposait à une migration de la double liaison puisque les travaux de divers auteurs nous montrent que cette double liaison, dans un noyau tétrahydropyridazinique, peut se placer en n'importe quelle position par rapport aux atomes d'azote.

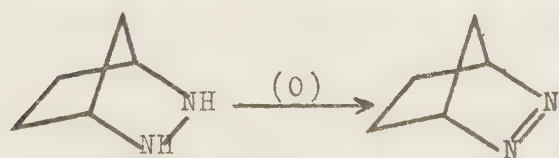
LEVINA et col. (3) ont montré que la déshydrogénation d'une hexahydropyridazine telle que celle issue de 11 conduit à la tétrahydropyridazine possédant une double liaison adjacente



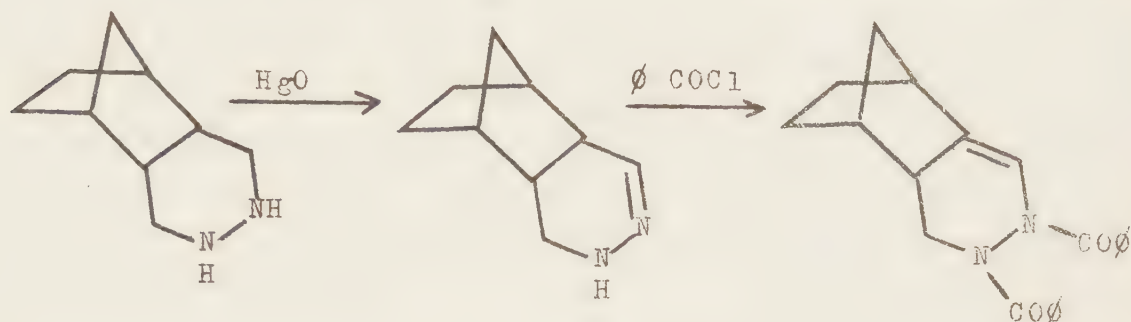
à un azote.

COHEN et col. (26) ont montré que l'oxydation d'une hexahydro-pyridazine en série diaza bicyclo 2,2,1 heptanique, conduit à la tétrahydropyridazine possédant la double

liaison entre les deux atomes d'azote.

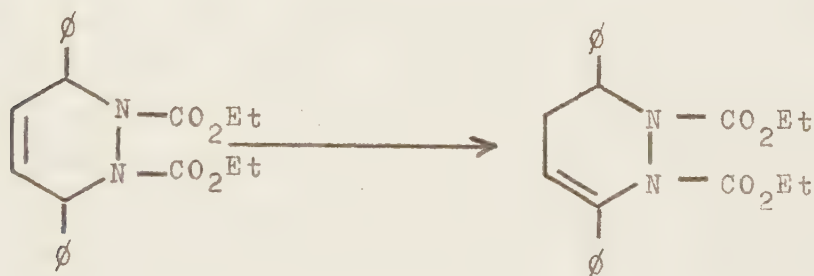


GILLIS et BECK (4) en série bicyclo 2,2,1 heptanique possédant un noyau hexahydropyridazinique en 2,3, ont obtenu une tétrahydropyridazine benzoylée possédant la double liaison en 2,3



d'un atome d'azote.

Enfin nous avons relevé une migration de la double liaison en série tétrahydropyridazinique. En effet les résultats de ALDER et NIKLAS (22) repris par BARANGER et LEVISALLES (23) montrent que la double liaison des diphenyl pyridazines située en 3,4 des azotes est susceptible de se

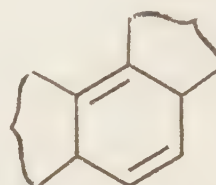
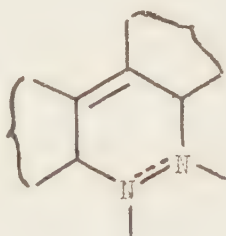
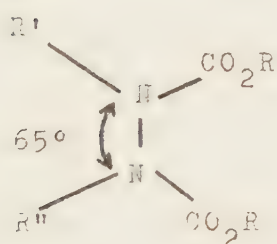


déplacer pour se conjuguer avec le noyau aromatique.

Nous avons essayé à notre tour de réaliser la migration de la double liaison en soumettant divers composés tels que 5, 11, 23, 41, 44 et 47 à l'action de l'acide p-toluènesulfonique en solution à 1 % dans le benzène à ébullition, et même dans le toluène et le xylène à ébullition, pendant des durées variables de 24 à 48 h (jusqu'à 1 semaine pour 23). La double liaison est rebelle à toute migration,

on récupère chaque fois uniquement le produit mis en réaction et la CPV ne révèle pas de trace de nouveau produit formé.

Il faut déduire de ces résultats, ou bien que la double liaison est très stable en position biexocyclique, ou bien que l'intermédiaire activé à une énergie trop élevée qu'il n'est pas possible d'atteindre sans dégrader le produit. Cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable car la géométrie des systèmes étudiés est semblable, comme nous le verrons ultérieurement, à celle des composés dodécahydrophénanthréniques.



Au sujet de la géométrie du cycle central, nous ne connaissons pas les valeurs des angles dièdres dans les systèmes tétrahydropyridaziniques étudiés, nous avons seulement noté que LEHN (38) et KING (39) indiquent une valeur préférentielle de 65° pour l'angle dièdre (R',N,N,R'') d'un dicarbamate non cyclique. Cette valeur serait imposée par les substituant -CO₂C₂H₅ sur les azotes. Une telle valeur serait compatible avec celle, de 63° environ, que l'on trouve dans un noyau cyclohexénique pour le dièdre situé en para de la double liaison et pourrait expliquer que le système soit stable. Ce cas est bien particulier et il n'en reste pas moins que la contrainte stérique due aux H en de la double liaison, sur les cycles latéraux et qui nous paraît déterminante, demeure. Dans l'hypothèse où l'on peut envisager un certain caractère sp² pour les deux atomes d'azote nous pourrions également rapprocher nos résultats de ceux obtenus en série ~~dodécahydrophénanthrénique~~ avec deux doubles liaisons en

para l'une de l'autre dans le cycle central. Nous n'avons pu obtenir de migration de la double liaison dans ces composés (40).

2°/ Réactivité de la double liaison :

La double liaison biexocyclique des tétrahydropyridazines étant très stable nous avons envisagé d'étudier sa réactivité. Nous avons vu en série dodécahydrophénanthrénique qu'elle réagit facilement avec l'acide perbenzoïque et conduit à deux époxydes.

ALLRED et col. (41) ont réalisé l'époxydation du dicarbométhoxy-2,3 diaza 2,3 bicyclo 2,2,1 $\triangle^5$ heptène par l'acide monoperphthalique ; à 30° en solution chloroformique pendant 10 jours ils obtiennent 10 % d'époxyde ; à 60° ils obtiennent 50 % d'époxyde. Sur des données RMN ils ont déterminé que l'époxyde obtenu est unique et possède la structure exo.

Nous avons essayé l'époxydation par l'acide perbenzoïque en solution chloroformique de deux de nos produits : le monocarbamate 23 et le dicarbamate 11. La réaction dure 1 h 30 dans le premier cas et 3 h dans le deuxième.

A partir du composé 23 nous obtenons avec un rendement de 70 % deux époxydes 49 et 50 dont l'un est trois fois plus abondant que l'autre.

A partir de 11 nous obtenons également deux époxydes 51 et 52, en quantités à peu près égales, et avec un rendement de 90 %.

Contrairement aux résultats obtenus par ALLRED et col. (41) nous avons donc obtenu deux époxydes comme en série dodécahydrophénanthrénique. Des expériences antérieures ayant montré la grande stabilité de la double liaison, en milieu acide, en position biexocyclique nous pouvons conclure qu'il s'agit bien dans chaque cas des deux époxydes α et β en 4 - 5. Cette double liaison présente des caractéristiques réactionnelles normales mais sa position préférentielle biexocyclique pose un problème conformationnel.

CHAPITRE III

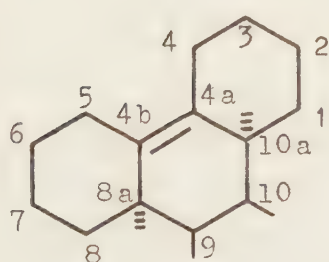
STEREOCHIMIE ET ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES DEHYDROPIPERIDINES ET DES TETRAHYDROPYRIDAZINES TRICYCLIQUES.

Nous allons envisager une étude plus détaillée de la structure des déhydropipéridines et des tétrahydropyridazines que nous avons précédemment préparées. Une telle étude n'est pas possible par voie chimique comme en série dodécahydrophénanthrénique où nous avons utilisé des réactions de cyclisation des acides en lactones ou des alcools en éthers et surtout la réaction de migration de la double liaison. Ici nous avons vu que, d'une part, la double liaison ne migre pas, d'autre part les acides carbamiques ne sont pas stables et il n'est pas possible d'obtenir les alcools puisque l'action de l'aluminohydrure sur les carbamates conduit aux composés méthylés.

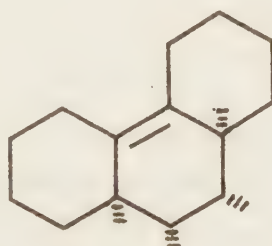
Pour conduire notre étude de façon logique nous allons cependant la baser sur une comparaison avec la série dodécahydrophénanthrénique. Le parallèle que nous allons établir nous permettra de considérer toutes les formes de structures possibles dans les composés hétérocycliques étudiés. Cette étude sera essentiellement basée sur les données spectrographiques et nous nous attacherons à établir les différences dans les spectres dues uniquement à la présence d'un ou de deux atomes d'azote dans la molécule et non à une différence de structure entre la molécule hétérocyclique et la molécule dodécahydrophénanthrénique homologue.

Dans nos discussions nous considérerons, en premier lieu, les tétrahydropyridazines puis les déhydropipéridines possédant des cycles latéraux cyclohexaniques. Ces produits sont en effet directement comparables aux composés dodécahydrophénanthréniques. Ensuite nous verrons les composés hétérocycliques comparables à ceux de la série décahydroas-indacénique et dicycloheptanotétrahydrobenzénique. Pour un composé donné nous devrons envisager sa configuration et sa conformation.

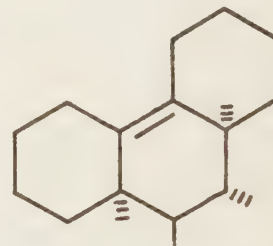
En série dodécahydrophénanthrénique nous savons qu'il existe 3 isomères de configuration, lorsque la jonction de cycles 8a-10a est cis (14) et lorsque l'on a deux substituants en 9 et 10 : les isomères cis-syn-cis I, cis-anti-cis II et cis-trans III.



I



II



III

Lorsqu'il y a un seul substituant en 9 et que la jonction de cycles 8a-10a est toujours cis, il peut exister deux isomères de configuration : l'isomère cis-cis IV et l'isomère cis-trans V. Nous n'avons jamais obtenu les produits de jonction de cycles trans et nous avons montré que les produits à jonction de cycles cis sont obtenus à cause du mécanisme de la réaction de DIELS-ALDER (43).

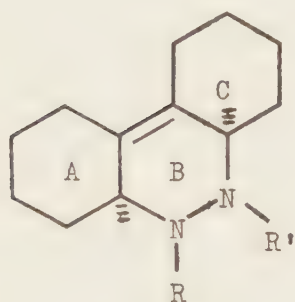
L'existence des divers isomères de configuration en série dodécahydrophénanthrénique est due à la structure tétraédrique du carbone qui est rigide. La possibilité d'inversion rapide du cycle central $\frac{1}{2}$ chaise permet de concevoir l'existence

de deux isomères de rotation pour chacun des composés I II
III IV et V.

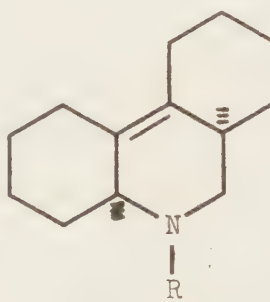
Considérons à présent les tétrahydropyridazines VI
et les déhydropipéridines VII. Nous envisageons les composés
pour lesquels la jonction des cycles A/B et B/C est cis ou,
ce qui revient au même, que l'une de ces jonctions de cycles

est quasi-
cis et que
l'autre est
quasi-trans.

Etudions,
dans cette
hypothèse,
les diverses
possibilités
de conforma-
tion pour les

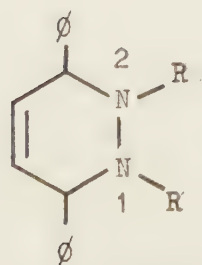


VI

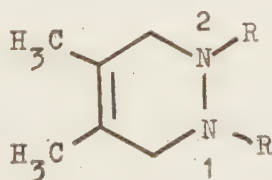


VII

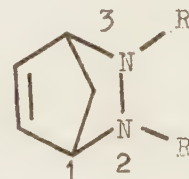
composés VI par exemple. Le comportement, du point de vue confor-
mationnel, des tétrahydropyridazines hexasubstituées VI dépend
évidemment de la structure et du comportement de l'azote. A ce
stade, il faut non seulement rapprocher l'étude des composés
VI de celle des composés I, II et III, mais aussi de celle des
tétrahydropyridazines disubstituées à l'azote VIII, IX et
X ($-R = -CO_2R'$ ou $-CH_3$)



VIII



IX



X

On considère dans les composés de ce type, trois processus cinétiques principaux desquels vont dépendre les divers isomères de conformation possibles.

1/ il faut considérer, en premier lieu, la possibilité d'INVERSION de l'AZOTE. Cette inversion a été mise en évidence par de nombreux auteurs ; nous citerons les résultats obtenus par ALLRED et col. (44) et par ANDERSON et LEHN (36) sur des produits du type X dans lesquels l'inversion de cycle est bloquée par l'existence d'un pont méthylénique. En effet pour les composés dicarbométhoxylés ($X, R=CO_2CH_3$) ou diméthylés ($X, R=CH_3$) il n'est possible d'envisager qu'une structure figée du système bicyclo(2,2,1)hepténique.

Ces auteurs ont déterminé que le phénomène d'inversion de l'azote est rapide à la température ambiante. En effet il faut abaisser la température jusqu'à $-39^\circ C$ pour que l'on observe un dédoublement du signal RMN des groupes méthyles dans le cas du composé diméthylé ($X, R=CH_3$).

Plus récemment LEHN et ANDERSON (45, 46) ont montré que, pour les produits dicarbométhoxylés $X (R=CO_2CH_3)$, l'inversion de l'azote est plus rapide que pour les amines, à la température ambiante, car la conjugaison du doublet libre de l'azote et du carbonyle, dans le cas des carbamates, a tendance à favoriser la création d'une double liaison partielle $\begin{array}{c} + \\ \diagup \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O}^- \\ \diagdown \text{OR} \end{array}$ donnant à l'atome d'azote un caractère sp^2 , donc favorisant la planéité des liaisons autour de l'azote, ceci diminue l'énergie de l'intermédiaire activé et permet le passage d'un N pyramidal à l'autre avec plus de facilité.

2/ Inversion du cycle $\frac{1}{2}$ chaise :

Alors que dans les systèmes cyclohexéniques carbonés l'inversion du cycle est un processus rapide, lorsque l'on introduit deux atomes d'azote substitués par le groupe $-CO_2R$ (reste diuréthane) dans la molécule, ce processus devient

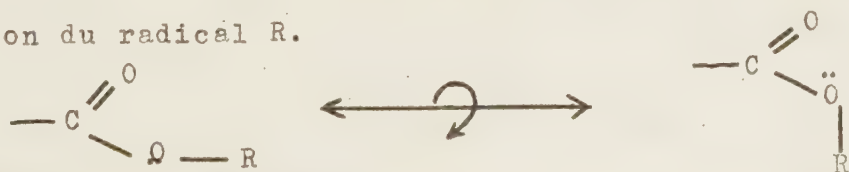
lent aux températures ordinaires. Ceci a été montré par de nombreux auteurs (44 à 51). LEHN et ANDERSON (46) ont analysé de plus près le phénomène et ont attribué le ralentissement de l'inversion de cycle à deux causes principales :

- lors de son inversion, le cycle $\frac{1}{2}$ chaise passe par une forme planaire dans laquelle les deux groupements $-\text{CO}_2\text{R}$ présentent, entre eux, une forte interaction ; la distance entre les deux atomes d'oxygène est alors de $1,49 \text{ \AA}$. La barrière d'énergie pour l'inversion du cycle est donc élevée. Il faut remarquer que cet argument en faveur du ralentissement de l'inversion de cycle était employé antérieurement en faveur d'une accélération du processus d'inversion de l'azote (36). Ceci permet d'entrevoir la difficulté d'attribution des phénomènes RMN observés, aux divers processus.

- par ailleurs KING (39) a montré que les fragments diuréthanes s'orientent préférentiellement de façon à avoir un angle dièdre de 65° entre les substituants sur les deux azotes. Ceci implique une certaine torsion de la liaison N-N. Cette torsion implique une énergie de $20-21 \text{ Kcal.mole}^{-1}$ * qui est, d'après LEHN (45) le facteur prépondérant de la barrière d'énergie d'inversion du cycle $\frac{1}{2}$ chaise. Pour les tétrahydropyridazines dicarboxylates ce ΔG d'inversion du cycle serait de $23 \text{ Kcal.mole}^{-1}$. Il y a une nette différence avec les composés carbonés. En effet le ΔG d'inversion du cyclohexène est de $5,3 \text{ Kcal.mole}^{-1}$ et celle d'inversion du cyclohexane est encore plus faible. Il y a donc une unité de structure entre tous les composés portant le groupe $(-\text{N}-\text{CO}_2\text{R})_2$.

3/ Rotation restreinte autour des liaisons.

a) rotation restreinte autour de la liaison $\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$; si l'on a rotation restreinte autour de la liaison $\text{C}-\text{OR}$, celle-ci doit donner lieu à l'existence de deux isomères différant par la position du radical R.



*Valeur donnée dans les tétraacylhydrazines par KORSICK et RIGGS (50). Ces auteurs attribuent la valeur élevée de l'énergie d'inversion du cycle, aux mêmes causes que LEHN et ANDERSON.

Ce phénomène a été observé par Van der WERF et col. (52) sur des molécules du type : $(R_2)-Ar-SO_2CH_2-N(R_1)CO_2R$. Toutefois ces auteurs ont montré que la présence d'un groupement arylsulfonate en β de l'azote est nécessaire pour restreindre la rotation.

Dans les cas que nous étudions nous pouvons considérer que cette rotation est rapide et qu'il ne sera donc pas possible d'attribuer des dédoublements de signaux RMN du groupement R à une telle rotation empêchée.

b) Rotation restreinte autour de la liaison $N \rightarrow CO_2R$

La rotation restreinte autour de la liaison $N-CO_2R$ a été mise en évidence par de nombreux auteurs sur des composés du type tétrahydropyridazine-dicarboxylates. BRELIERE et LEHN (47) l'ont étudiée sur le composé VIII ($R=-CO_2C_2H_5$). PRICE et col. (48) ont repris les résultats concernant ce composé en le comparant à $(CH_3)_2N-CO_2R$ et à des carbamates cycliques contenant des noyaux aromatiques.

PRICE et col. (51) et surtout plus récemment ANDERSON et LEHN (45) analysant tous les processus possibles, arrivent à donner une interprétation non ambiguë des spectres RMN à haute et à basse température. Ils considèrent que la rotation restreinte $N-CO_2R$ est due à deux causes. D'une part elle est liée à l'existence d'une double liaison partielle

$$- \overset{+}{N} = C \begin{matrix} \nearrow O^- \\ \searrow OR \end{matrix}$$

ce qui avait déjà été proposé par MORIARTY et col. (49) ; d'autre part elle est due à l'existence d'un empêchement stérique orientant les groupes $-CO_2R$, dans une position déterminée, lors du passage de la molécule par un intermédiaire plan au cours de l'inversion du cycle $\frac{1}{2}$ chaise (46).

La rotation restreinte $N-CO_2R$ est donc étroitement liée à l'inversion de l'azote et à l'inversion du cycle $\frac{1}{2}$ chaise. Les différents auteurs admettent que la barrière de rotation autour de la liaison $N-CO_2R$ possède une énergie d'environ $15 \text{ kcal.mole}^{-1}$.

Considérons à présent les possibilités de structures qui se présentent pour la série VI qui nous intéresse. On admettra que la liaison N-N ne bloque pas les systèmes.

1) Si on ne considère pas l'inversion de l'azote c'est à dire que l'on a affaire à un système pouvant tourner autour de la liaison N-N mais que N ne s'interconvertit pas lui-même. N est au sommet d'un tétraèdre dont deux arêtes appartiennent au cycle. Les substituants sur chacun des deux azotes en 1 et 2 peuvent être disposés de deux façons par rapport à la jonction de cycles 3-16.

- a) en cis-syn-cis : composé VI a homologue de I ;
- b) en cis-anti-cis : composé VIb homologue de II.

Chacun de ces deux composés admet deux isomères de rotation qui sont tous deux inverses optiques l'un de l'autre.

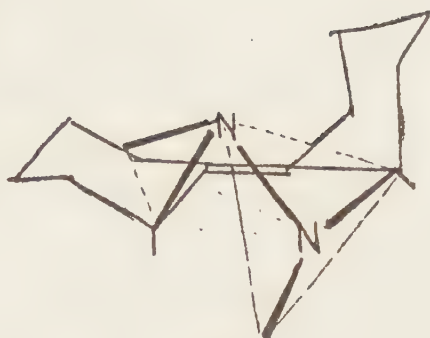
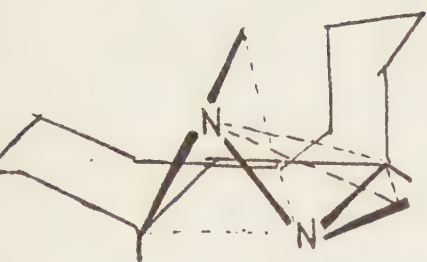
- c) en cis-trans : on a un composé différent des deux cis.

Cette fois-ci les isomères de conformation VIc dus à l'inversion du cycle central, ne sont pas inverses optiques puisqu'il existe une forme diéquatoriale et une forme diaxiale (dont l'existence est d'ailleurs peu probable).

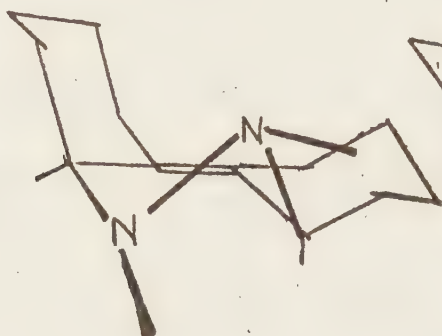
Il y a donc, jusqu'à présent, parallélisme entre les composés tétrahydropyridaziniques et les composés dodécahydrophénanthréniques.

2) S'il y a inversion de l'azote, sans changement des cycles central et latéraux, on établit un parallèle entre les composés VI et les composés X dont le cycle, fixé par le pont méthylénique, ne peut s'inverser.

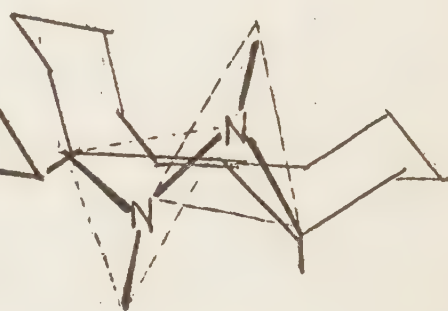
- a) si l'inversion des deux atomes N est synchrone : le composé cis-syn-cis devient le cis-anti-cis. Les deux isomères de configuration cis deviennent deux isomères de conformation.
- b) si l'inversion des deux atomes N est consécutive (l'un s'inverse après l'autre), les deux composés cis précédents donnent le trans et réciproquement.



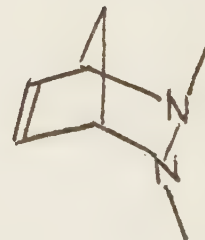
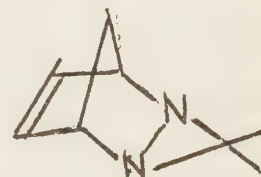
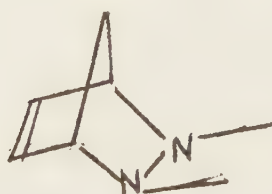
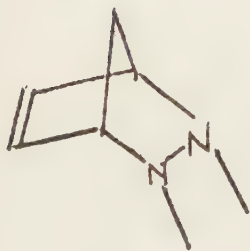
VIa cis-syn-cis



VIb cis-anti-cis



VIc cis-trans

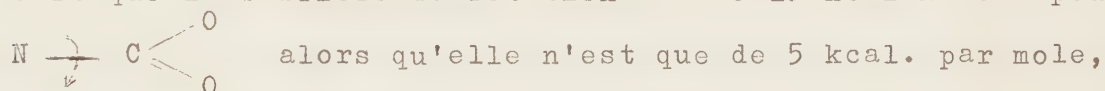


En conclusion : en cas d'inversion rapide de l'azote on n'a , en fait, qu'un seul isomère de configuration admettant trois fois plus d'isomères de conformation limite que chaque composé dodécahydrophénanthrénique.

Les isomères de conformation étant images l'un de l'autre dans le cas des cis VIa et VIb ils sont identiques en RMN ; ce n'est pas le cas pour le trans VIc. Nous devons donc nous attendre à obtenir un seul isomère de configuration dans lequel la position cis des substituants sur l'azote et leur inversion synchrone sont peu probables car ces substituants seraient constamment en position éclipée.



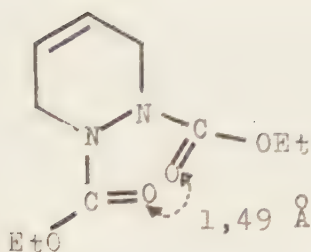
intervient et donne lieu à plusieurs isomères de rotation qui peuvent se différencier en RMN. Cette différence doit se voir en comparant les diesters et les composés avec $\text{N}-\text{CH}_3$ car on sait que la barrière de rotation est de $15 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour



au maximum, pour $\text{N}-\text{CH}_3$ (38).

Il ne faut pas perdre de vue cependant que la présence d'un groupe $-\text{CH}_3$ plutôt que d'un groupe $-\text{CO}_2\text{R}$ sur l'azote peut influencer sur la facilité d'inversion du cycle. A notre avis le cycle comportant deux $\text{N}-\text{CH}_3$ ne s'inversera pas plus facilement que celui qui possède deux $\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ et ceci pour deux raisons :

- on considère que la barrière d'inversion du cycle est élevée parcequ'on passe par un cycle intermédiaire comportant les deux C sp^2 et les deux atomes N dans le même plan : il y a une forte interaction entre les deux groupes CO_2R distants seulement de $1,49 \text{ \AA}$ (51). Lorsqu'il y a des $-\text{CH}_3$ au lieu des $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ceci est toujours vrai et les interactions sont au moins aussi fortes.



- On interprète la rotation restreinte $N \rightarrow C=O$ par la création d'une double liaison partielle $N^+ \equiv C=O^-$. Il y aurait donc formation d'un azote trigonal qui devrait favoriser le passage de $N p^3$ à $N p^3$ dans les deux $\frac{1}{2}$ chaises inversées.

Pour les tétrahydropyridazines VI

nous nous attacherons donc à montrer que l'on a, chaque fois, un composé de jonction de cycles 3 - 6 cis et dans lequel la double liaison est située en 4 - 5. Une étude plus fine de certains spectres RMN doit nous permettre de détecter la présence de certains isomères de conformation dont il sera difficile de déterminer la structure exacte mais sur laquelle nous pourrions faire des hypothèses compte tenu des études qui précèdent.

Pour les composés déhydropipéridiniques VII on peut faire un raisonnement en tous points semblable en les comparant avec les composés dodécahydrophénanthréniques monosubstitués en 9, possédant la double liaison en 4a-4b et la jonction de cycles 8a-10a cis. Au lieu d'avoir deux composés cis-cis VIIa et cis-trans VIIb on attend un seul composé.

On effectuerait également des raisonnements tout à fait analogues pour les composés possédant des cycles latéraux cyclopentaniques ou cycloheptaniques en comparant ces tétrahydropyridazines et ces déhydropipéridines aux composés des séries décahydro as-indacénique et dicycloheptanotétrahydrobenzéniques homologues.

DETERMINATION des STRUCTURES :

Nous nous proposons de déterminer, pour une molécule donnée, la position de la double liaison, la nature de la jonction de cycles A/B et B/C. Dans une dernière étape nous discuterons des conformations.

Considérons tout d'abord les tétrahydropyridazines VI homologues des composés dodécahydrophénanthréniques. Nous étendrons ensuite nos conclusions aux composés des autres séries.

1) Position de la double liaison.

Pour déterminer la position de la double liaison nous pouvons utiliser les mêmes critères qu'en série dodécahydrophénanthrénique.

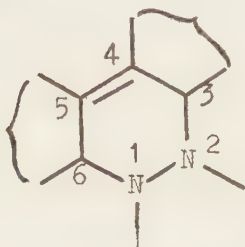
Les produits sont obtenus par réaction de DIELS-ALDER ; le mécanisme de cette réaction implique que celle-ci se trouve en 4a-4b ou, de façon plus générale, en 4-5 sur le cycle central.

Nous avons vérifié qu'elle est tétrasubstituée par l'absence, en IR et en RMN, de proton éthylénique. Les spectres UV confirment qu'elle est bi-exocyclique puisque nous avons des ϵ voisins de 10000 pour la plupart des composés et même de 13000 pour certains carbamates, à 210 nm. Nous savons (14) que ces valeurs sont caractéristiques des doubles liaisons biexocycliques en série dodécahydrophénanthrénique. Pour les tétrahydropyridazines nous avons vu que la double liaison est très stable dans cette position.

Pour tous les carbamates la double liaison se situe au même endroit puisque nous avons obtenu les mêmes composés méthylés par réduction des carbamates différant par la nature du groupe R de la fonction $-CO_2R$.

Le même raisonnement est valable pour les tétrahydropyridazines à cycles latéraux cyclopentaniques et à cycles latéraux cyclohexaniques, de même que pour les déhydropipéridines tricycliques que nous avons étudiées.

2) Nature de la jonction de cycles :



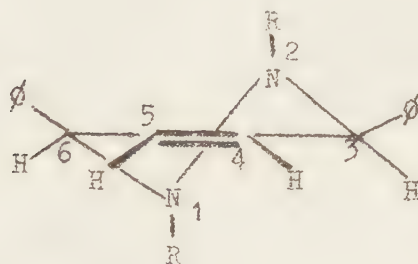
Nous allons repérer la jonction de cycles qui nous intéresse et la double liaison par rapport au cycle central : la jonction de cycles est en position 3-6 et la double liaison en position 4-5. Un critère important concernant l'attribution de structure à la jonction de cycles 3-6 est le fait que nous avons obtenu les composés étudiés par synthèse diénique.

En séries dodécahydrophénanthrénique et homologues, à partir des mêmes diènes et d'une grande variété de diénophiles carbonés nous avons toujours obtenu les composés de jonction de cycles CIS. Avec les diénophiles azotés, le mécanisme de la réaction de DIELS-ALDER est toujours le même et nous devons obtenir, ici encore, les produits de jonction de cycles cis.

Divers auteurs ont d'ailleurs montré que les diénophiles azotés se comportent de la même façon que les diénophiles carbonés et que la stéréochimie des produits d'addition est toujours cis (12).

Dans de nombreux cas la nature cis des substituants ou des hydrogènes en 3-6 a été déterminée grâce à l'analyse des spectres RMN des divers composés.

ANDERSON et LEHN (46) ont déterminé de cette façon la structure du composé cyclohexénique VIII résultant de l'addition de



VIII

l'azodicarboxylate d'éthyle sur le trans, trans 1-4 diphénylburtadiène.

Le spectre RMN de ce produit, pris à 30°, montre des glissements chimiques et des couplages allyliques et vinyliques différents pour les quatre protons

du cycle. Si les deux groupes phényles étaient en position trans, l'un par rapport à l'autre, le système aurait un axe de symétrie et l'on aurait un spectre du type AA' BB' pour les protons du cycle : les protons H₃ et H₆ d'une part, H₄ et H₅ d'autre part seraient équivalents en RMN. Ceci montre que les protons H₃ et H₆ sont bien en position cis l'un par rapport à l'autre.

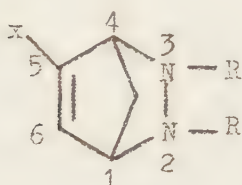
Signalons que H-3 sort à $5,32 \cdot 10^{-6}$, H-6 à $6,02 \cdot 10^{-6}$.

MORIARTY et MURPHY (49) ont déduit de la même façon, à partir des spectres RMN, la structure du composé VIII, les phényles étant remplacés par des groupes -CH₃ et R par des groupes carbométhoxyles ou carbéthoxyles. Nous retiendrons de ces études que, dans le cas où l'on a des groupes phényles en 3 et 6 et des substituants -CO₂Et sur les azotes, les protons H₃ et H₆ sortent à $5,25$ et $6,00 \cdot 10^{-6}$. Ces derniers résultats ont été donnés par KORSCH et RIGGS (50) et des résultats sur des produits du même type par DANIELS et ROSEMAN (53).

Ces derniers ont constaté la présence de deux signaux pour H-3 et H-6 ce qui correspond à un H semi-axial et à un H semi-équatorial, dont les signaux sont situés respectivement à

$4,66.10^{-6}$ et à $4,20.10^{-6}$. Souvent on observe la présence d'un signal élargi : ceci est compatible seulement avec les isomères cis car, dans les isomères trans, on devrait avoir le même signal pour H-3 et H-6.

Les mêmes observations peuvent être faites avec H-4 et H-5 mais ceci nous concerne moins car, dans les cas qui nous intéressent, la double liaison est tétrasubstituée.



XI

Il faut remarquer que les protons H-3 et H-6 dans les composés que nous venons d'étudier, sont situés en α d'un groupe phényle ce qui contribue à déplacer leur signal vers les champs faibles. LEHN et col.

(54, 38) ont étudié des produits tels que XI et ont indiqué la position des signaux des protons en 1 et 4 ; lorsque $X = CH_3$ et $R = CO_2CH_3$ par exemple on observe deux multiplets de $4,80$ à $5,15.10^{-6}$ pour ces protons ; lorsque $X = R = CH_3$ les signaux sont à $3,4$ et $3,8.10^{-6}$.

La caractéristique des protons de la jonction de cycles dans les tétrahydropyridazines et les déhydropipéridines que nous étudions est qu'il s'agit de protons situés à la fois en α de la double liaison et en α d'un atome d'azote.

1°/ Dans les composés dodécahydrophénanthréniques nous avons deux signaux singuliers à $2,6 - 2,8 . 10^{-6}$: ces signaux ont été observés seulement dans le cas de produits possédant la double liaison en 4a-4b et la jonction de cycles 8a-10a cis. Ceci est donc un argument pour attribuer leur structure aux composés du même type. Cependant, à notre avis, il ne s'agit pas des protons de la jonction de cycles sinon ces signaux existeraient aussi pour les composés du type décahydroas - indacéniques et dicycloheptano tétrahydrobenzéniques. En effet ces protons ont les mêmes propriétés pour tous ces composés.

Il s'agit plutôt des protons ($2H$) situés en α de la double liaison, sur les cycles latéraux. Ces protons peuvent présenter de fortes interactions et c'est le cas en série dodécahydrophénanthrénique, et être disposés différemment dans le cône de blindage de la double liaison suivant la série considérée ce qui explique que les signaux à $2,6-2,8.10^{-6}$ soient observés seulement dans le cas des composés dodécahydrophénanthréniques.

Nous pouvons utiliser le même argument pour les composés possédant des azotes sur le cycle central. En effet, en série tétrahydropyridazinique nous observons la présence de deux pics, dans la région $2,6-2,8.10^{-6}$. pour les composés 8, 11, 14, 17, 20 et 38.

On observe également la présence de ces signaux pour les produits possédant un groupe $N-CO_2R$ et un groupe $N-H$: 23, 26, 29, 32 et 35 ainsi que pour les composés méthylés 44 et 47.

Le même raisonnement est valable pour les déhydropipéridines 2, 5 et 41.

Nous savons que ces signaux n'existaient pas en série dodécahydrophénanthrénique lorsque la double liaison migrait en position bi-endocyclique.

Ceci est un argument décisif montrant que la double liaison est en position bi-exocyclique dans les composés azotés ; c'est aussi un argument important en faveur de la jonction de cycles cis puisqu'on ne les a rencontrés que dans le cas de composés possédant cette structure en série dodécahydrophénanthrénique.

Il faut toutefois remarquer que le même raisonnement ne peut être fait pour les produits possédant des cycles latéraux cyclopentaniques ou cycloheptaniques puisque de tels signaux ne sont pas observés pour ces produits.

2°/ Nous allons observer à présent les signaux des 2 protons de la jonction de cycles.

Les spectres RMN sont pris à 30° dans les mêmes conditions que les spectres pris par les auteurs qui ont

effectué des études comparables.

Nous observons que ces signaux donnent toujours soit un multiplet, soit un massif très élargi, soit deux pics ($2H$) dans la région 4 à 5.10^{-6} . On les observe particulièrement bien pour les composés 7 à $4,1-4,8.10^{-6}$; 8 à $3,8-4,5.10^{-6}$ et 9 à $4,0-4,7.10^{-6}$.

Dans le cas des produits possédant des groupes $-CO_2^C H_5$ ces signaux ($2H$) sont dissimulés sous les massifs correspondants aux méthylènes de ces groupes situés entre $3,5$ et $5,0.10^{-6}$. C'est le cas pour 10, 11 et 12.

Pour les composés possédant les groupes $N-CO_2CH_2\phi$ les signaux des $2H$ sont mieux séparés, on les observe à $3,83$ et $4,45.10^{-6}$ pour 13, à $3,0-3,60$ et $3,66-4,50.10^{-6}$ pour 14 et à $3,85-4,75$ pour 15.

On observe des signaux analogues entre $3,5$ et $4,5.10^{-6}$ pour les tétrahydropyridazines 16, 17, 18 et entre $3,7$ et $4,8.10^{-6}$ pour les composés 19, 20 et 21.

Considérons à présent les tétrahydropyridazines possédant un groupe $N-CO_2R$ et un groupe NH . On observe toujours l'existence de ces deux signaux à $3,80-4,45.10^{-6}$ pour 25, à $3,65-4,25.10^{-6}$ pour 26 et à $3,80-4,60.10^{-6}$ pour 27 par exemple.

Pour ces produits il est intéressant d'observer la position du signal élargi du proton du groupe NH . Ce signal est situé entre $3,0$ et $3,70.10^{-6}$ pour la plupart des composés 22 à 36 : il ne se déplace pratiquement pas lorsque le spectre RMN est pris en solution diluée mais il disparaît lorsqu'on prend le spectre en présence d'une petite quantité d'acide trifluoroacétique.

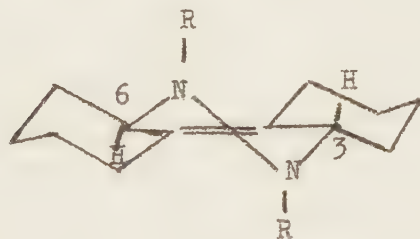
Pour les déhydropipéridines l'aspect du spectre est différent car il n'y a qu'un seul hydrogène de la jonction de cycles situé en α de l'azote mais il y a deux hydrogènes supplémentaires du cycle central situés aussi en α de l'azote, ou plutôt du groupe $N-CO_2R$. Pour les produits 1, 2 et 3 par exemple on observe la présence d'un signal très élargi correspondant à $3H$ autour de 4.10^{-6} .

Cette valeur est à rapprocher de celles trouvées dans la littérature par GOLDSTEIN et BEN-ISHAÏ (56) dans des composés déhydropipéridiniques très voisins de ceux que nous étudions, obtenus par réaction de DIELS-ALDER entre le bicyclopentène-1,1', le bicyclohexène-1,1' ou le bicycloheptène-1,1' et les benzylhydantoïnes. Ces auteurs se basent sur le fait que les protons en α d'un $\text{N} - \text{C}(=\text{O}) -$ et d'un carbonyle, ou les protons allyliques en α d'un $\text{N} - \text{C}(=\text{O}) -$ ont des glissements chimiques de $3,5$ à $4,5 \cdot 10^{-6}$.

REGAN et col. (57) dans une étude stéréochimique de déhydropipéridines diversement substituées, trouvent des glissements chimiques compris entre $5,56$ et $6,50 \cdot 10^{-6}$ pour les protons en α de l'azote. Ces champs plus faibles semblent être dus à la présence de groupements soufrés et acétylés sur le cycle.

Dans le cas où l'on a des groupes $\text{N}-\text{CH}_3$, TOMISAWA et HONGO (58) signalent un glissement chimique de $3,97 \cdot 10^{-6}$ pour un proton en α d'un N-méthyle dans un composé possédant un cycle déhydropipéridinique.

Les protons de la jonction de cycles sortent davantage vers les champs forts, dans la région $2,6-3,0 \cdot 10^{-6}$. C'est le cas pour les composés 46, 47 et 48.



Si la jonction de cycles 3-6 était trans nous devrions avoir un seul pic pour les protons H-3 et H-6 équivalents en RMN. Or nous avons un signal complexe analogue à celui obtenu par divers auteurs, précédemment cités, nous

pouvons donc conclure, avec eux, que la jonction de cycles étudiée est cis et que la réaction de DIELS-ALDER est toujours stéréospécifique et conduit aux composés d'addition cis.

ANALYSE CONFORMATIONNELLE en séries TETRAHYDROPIRE-
DAZINIQUES et DEHYDROPIPERIDINIQUES :

Nous avons effectué précédemment une étude théorique des diverses conformations limites possibles. L'existence de ces conformations est liée aux processus cinétiques lents existant dans la molécule.

Lorsque nous effectuons la réaction de DIELS-ALDER avec un diénophile azodicarboxylique, nous obtenons chaque fois un seul composé. Ce résultat montre que l'inversion de l'azote est un phénomène rapide à la température de l'expérience sinon nous observerions l'existence de plusieurs isomères cis-syn-cis, cis-anti-cis ou cis-trans ainsi que nous l'avons vu. Ces résultats sont en accord avec les conclusions classiques concernant le phénomène d'inversion de l'atome d'azote. Il s'est vraisemblablement formé le composé trans diéquatorial, essentiellement, qui donne une inversion synchrone des deux N.

Pour détecter des isoméries de conformation dues à une inversion lente du cycle central ou à une rotation empêchée des groupes $N-CO_2R$, il faut observer des dédoublements de signaux dans les spectres RMN. Ces spectres sont pris à 35° (température normale de l'échantillon sur le Varian A-60). D'après LEHN et col. (47, 36) cette température est, en général, supérieure à la température de coalescence des signaux dus à une rotation $N \nrightarrow C \leq^0_0$ empêchée, mais inférieure à la température de coalescence des signaux correspondant à deux isomères de rotation N-N (inversion de cycle rapide pour le composé VIII à + 97°).

On doit donc avoir, par exemple, dédoublement des signaux des protons du groupe $-CH_2-CH_3$ dans les cas convenables : à notre avis aussi bien si l'on a $\left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right. - OC_2H_5$ que $\left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right. - CH_3$, les signaux des $-CH_3$ doivent se dédoubler puisque -nous l'avons vu- la possibilité d'inversion du cycle central doit être voisine dans les deux cas.

Observons les spectres RMN des divers composés ;

plusieurs remarques s'imposent immédiatement :

1°/ on n'observe aucun dédoublement des signaux des groupes $\text{-CO}_2\text{R}$ dans le cas des déhydropipéridines, ni dans le cas des tétrahydropyridazines possédant un groupe $\text{N-CO}_2\text{R}$ et un groupe NH .

2°/ aucun dédoublement n'est encore observé dans les spectres des composés possédant un ou deux N-CH_3 .

Nous pouvons donc conclure que, dans tous ces composés, les processus concernant l'inversion de cycle et la rotation autour des liaisons N-C sont rapides : il n'est pas possible d'observer plusieurs isomères de conformation aux températures voisines de 35° .

3°/ La présence de deux groupes $\text{N-CO}_2\text{R}$ voisins fige les molécules.

Pour les composés dicarbométhoxylés on observe chaque fois deux signaux pour les protons du groupe $\text{-CO}_2\text{CH}_3$. Ainsi pour les composés 7, 8 et 9 ces signaux se situent respectivement à $3,61$ et $3,73 \cdot 10^{-6}$, à $3,60$ et $3,69 \cdot 10^{-6}$ et à $3,63$ et $3,66 \cdot 10^{-6}$.

Le spectre du composé 10 présente pour les 6H des groupes -CH_3 ($\text{-CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) deux triplets centrés à $1,21$ et $1,27 \cdot 10^{-6}$. Puis les $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ donnent cinq signaux correspondants à deux quadruplets superposés et centrés à $4,05$ et $4,16 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$).

Le spectre du composé 11 présente également pour les 6H des -CH_3 deux triplets centrés à $1,20$ et $1,24 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$) ; les protons -CH_2 ($\text{-CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) donnent deux quadruplets décalés et centrés l'un à $4,06$ et l'autre à $4,10 \cdot 10^{-6}$ ($J=7,2\text{Hz}$)

Le spectre du composé 12 présente seulement un triplet centré à $1,21 \cdot 10^{-6}$, correspondant aux 6H des CH_3 ($J=7\text{Hz}$). Les $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ donnent deux systèmes A_2 centrés à $4,08$ et $4,10 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$).

Signalons que, pour les composés 13, 14 et 15, on n'observe pratiquement pas le dédoublement du signal du groupe $\text{-CO}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$.

Cependant les signaux sont à nouveau dédoublés dans le cas des produits isopropyliques 16, 17 et 18 ($J=6,3$ Hz, $\Delta \nu = 1$ à 6 Hz) et tertiobutyliques 34 et 35.

Il est intéressant d'observer le spectre du diester mixte 38 qui possède les signaux dédoublés, aussi bien pour $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ que pour $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

Pour les époxydes 51 et 52, qui possèdent chacun deux groupes $\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ les signaux RMN sont également dédoublés tandis que pour les époxydes 49 et 50 qui ont un groupement $\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ et un NH les signaux RMN du groupe $-\text{C}_2\text{H}_5$ ne sont pas dédoublés.

4°/ Effet de la variation de température :

à titre documentaire nous avons essayé d'obtenir la coalescence des signaux dédoublés dans certains cas.

Ainsi nous avons pris le spectre du diester méthylique 8 à plusieurs températures, la coalescence des signaux des groupes $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ a lieu à la température de $+51^\circ\text{C}$. Pour le diester dicarbéthoxylé 10 la coalescence des signaux correspondant aux $-\text{CH}_3$ des groupes $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ a lieu à $+42^\circ\text{C}$ tandis que celle correspondant aux méthylènes de ces groupes a lieu à $+54^\circ\text{C}$. Pour le diester comportant 2 groupements $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 20 la coalescence des signaux des méthyles a lieu à $+47^\circ\text{C}$.

Enfin la coalescence des signaux des groupes $-\text{CH}_3$ dans le cas du composé diméthylé 47 a lieu à -28°C : si l'on diminue la température à partir de celle-ci, les signaux commencent à se dédoubler.

Calcul de la barrière d'énergie des processus lents en série tétrahydropyridazine :

A partir des spectres RMN montrant des signaux dédoublés, donc mettant en évidence l'existence d'une barrière d'énergie empêchant, soit une inversion, soit une rotation, on peut appliquer les théories sur les équilibres cinétiques.

chimiques, et calculer les énergies d'activation de ces phénomènes.

A partir de l'équation d'Arrhénius (1)

$k = A \cdot e^{-\frac{\Delta G^\#}{RT}}$ où A est un facteur de fréquence mesurant la probabilité d'existence de l'état activé d'énergie E ; on démontre pour une réaction réversible, où l'on a des populations égales dans les deux sites (soit ici une molécule symétrique dans l'espace) l'équation (2).

$$k = \frac{KfT}{h} e^{-\frac{\Delta G^\#}{RT}}$$

où K : constante de Boltzmann

k : constante de planck

R : constante des gaz parfaits

f : coefficient de transmission

Soit :

$$\text{Log } k = \text{Log } \frac{KfT}{h} - \frac{\Delta G^\#}{RT}$$

$$\Delta G^\# = 2,3 RT (\log \frac{Kf}{h} + \log \frac{T}{k})$$

Si on prend $f = 1$, ce qui correspond au passage simple de l'état initial à l'état final à travers l'état activé, on a la relation :

$$\Delta G^\# = 4,57 T (10,32 + \log \frac{T}{k})$$

Pour atteindre ΔG il suffit donc de pouvoir déterminer k aux diverses températures T.

Dans le cas particulier où l'on a une molécule symétrique ANDERSON et LEHN (36, 45) ont montré en se basant sur les travaux de POPLE et col. (59) et de JOHNSON (60) les relations suivantes, à la température de coalescence T_c ; on a :

$$k_c = \frac{1}{\tau_A} = \frac{1}{\tau_B} = \frac{1}{2\tau_C}$$

τ_A : temps de vie de la population au niveau A.

τ_B : temps de vie de la population au niveau B.

$$\tau_A = \tau_B = 2 \tau_C$$

τ_C : à la température de coalescence

et $\Delta\nu = \frac{\sqrt{2}}{2} \tau_C$ soit :

$$k_C = \frac{\pi \sqrt{2} \Delta\nu}{2}$$

et $\Delta G_C^\# = 4,57 T_C (9,97 + \log \frac{T_C}{\Delta\nu})$

$\Delta\nu$ représente la séparation des raies quand l'échange est très lent, c'est à dire $\nu_A - \nu_B$ aux basses températures.

Pour le composé 8 par exemple, la température de coalescence des CH₃ du groupe $>N-CO_2-CH_3$ est de + 51°C

On détermine $\Delta\nu = 4,82$ Hz sur un spectre pris à basse température.

Soit un $\Delta G_C^\# = 17,5$ Kcal/mole $\pm 0,5$

Cette valeur est en accord avec celles données par divers auteurs (44 à 48, 50, 51) pour le phénomène d'inversion dit "haute température" dans les tétrahydropyridazines.

FRIER, CONTI et FRANCONI (61) ont rassemblé et discuté les diverses méthodes permettant à partir des spectres RMN de calculer $\Delta G^\#$, $\Delta H^\#$ et $\Delta S^\#$. Ils attirent l'attention sur les nombreuses causes d'erreurs pouvant intervenir dans les mesures permettant d'atteindre k et même T ; et dans le choix de la méthode employée pour le calcul de k. Nous nous sommes donc limités au calcul de $\Delta G_C^\#$ ci-dessus.

Discussion :

on constate que deux groupes $\begin{array}{c} \text{-C-OR} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ figent les molécules par rapport aux -CH_3 . On peut expliquer le fait que les composés diméthylés donnent un seul pic à la température ambiante : la barrière de rotation N-N doit être sensiblement la même pour les composés 7 à 21 d'une part, 46, 47 et 48 d'autre part. Mais il est connu qu'elle est trois à quatre fois plus forte pour $\text{N} \nearrow \text{CO}$ que pour $\text{N} \nearrow \text{CH}_3$. On peut donc concevoir, qu'à la température de $+ 35^\circ$, les dédoublements observés sont dus plutôt à des isomères de rotation autour de la liaison N - CO qu'à une inversion lente du noyau tétrahydropyridazine.

Il faut remarquer d'autre part que les signaux sont de moins en moins dédoublés lorsqu'on passe des produits possédant les cycles latéraux cyclopentaniques, à ceux possédant des cycles latéraux cyclohexaniques puis cycloheptaniques :

- s'il s'agit d'une rotation N-CO, elle se fait mieux quand les cycles latéraux sont à sept éléments ;
- s'il s'agit d'une inversion de cycle elle est plus lente pour le composé homologue des décahydro as-indacènes que pour celui qui est homologue des dicycloheptanotétrahydrobenzènes. Ce phénomène serait donc en faveur de l'inversion de cycle lente (plus difficile quand les cycles sont plus tendus).

En réalité les spectres RMN des composés possédant un seul groupe N-CO₂R montrent que les deux processus sont liés : les signaux des protons des groupes $\text{-CO}_2\text{R}$ ne se dédoublent pas, donc l'inversion de cycle est rapide de même que la rotation N-CO et ceci est normal car il n'y a plus cette forte interaction entre deux substituants sur les azotes qui élève la barrière d'inversion du cycle d'une part, et oriente les groupes $\text{-CO}_2\text{R}$ dans une position déterminée d'autre part en induisant une torsion de la liaison N-N qui possède une barrière d'énergie élevée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLO. Les analyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du CNRS à l'ENSCM. Les spectres IR ont été déterminés en solution 0,2 M dans CCl_4 au moyen d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221. Les spectres UV des produits, en solution dans l'alcool à 95 %, ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DK 1. Les spectres RMN ont été déterminés dans CCl_4 au moyen d'un appareil Varian A 60 (référence interne TMS).

Les appareils de chromatographie en phase vapeur utilisés sont soit un appareil Perkin-Elmer, Fractovap F-20 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme ; soit un appareil Carlo Erba, Fractovap modèle C, type ATC/f équipé d'un détecteur à thermistances. Les conditions expérimentales sont dans le premier cas : longueur de la colonne 2 m, diamètre intérieur : 2,7 mm ; phase stationnaire : graisse de silicones DC (colonne 62-S-11-14), température d'injection 340°C , température de la colonne 240°C . Le gaz vecteur est l'azote, sa pression d'entrée sera indiquée dans chaque cas. Flamme : pression d'entrée de l'hydrogène : 1,2 bar, de l'air comprimé : 1,2 bar. Dans le second cas : longueur de la colonne : 1,70 m, diamètre intérieur : 5 mm ; phase stationnaire : graisse de silicones E 301 30/60 mesh à 20 % sur chromosorb ; température d'injection : 340°C , température de la colonne : 240°C . Le gaz vecteur est l'hydrogène, sa pression d'entrée sera indiquée dans chaque cas.

Les chromatographies en couche mince, sont réalisées pour les déhydropipéridines, et certaines tétrahydropyridazines (13 à 21 et 24, 25, 28 à 36) sur silice plâtrée selon STAHL, avec comme éluant, l'éther de pétrole contenant 30 % d'éther éthylique. Pour les autres composés tétrahydropyridaziniques, on a opéré sur gel d'alumine préparé selon BROCKMANN en utilisant comme éluant l'éther de pétrole contenant 50 % d'éther éthylique.

Bisuréthylane : $\text{H}_2\text{C}(\text{NHCO}_2\text{CH}_3)_2$:

Dans un erlenmeyer de 2 litres, on introduit 75 g (1 mole) de carbamate de méthyle en solution dans 750 cm³ d'eau, on ajoute, en agitant 50 g (0,5 mole) de formol aqueux à 30 % (soit 47 cm³) et 3 à 4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On laisse reposer 1 h, on chauffe légèrement, puis on laisse reposer 2 jours. On évapore l'eau sous pression réduite, et on recueille 65 g de bisuréthylane.

Rendement : 80 %, F = 48-49° (tétrachlorure de carbone).

IR : 3400 cm⁻¹ m, entre 2000 et 1000 cm⁻¹ : 1705 FF, 1510 m, 1445 FF, 1412 m, 1368 F, 1316 m, 1274 F, 1252 m, 1228 F, 1178 F, 1123 m, 1027 f, 1006 m cm⁻¹.

Dicyclopentano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate de méthyle : 1

Dans un ballon à trois tubulures de 500 cm³, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 7,5 g (0,055 mole) de bisuréthylane en solution dans 100 cm³ de benzène anhydre.

On ajoute 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore, puis 50 cm³ de benzène anhydre. On chauffe le mélange agité jusqu'à une température de 50°. On additionne ensuite, goutte à goutte 6,7 g (0,05 mole) de bicyclopentényle-1,1' en solution dans 50 cm³ de benzène anhydre, en maintenant une température voisine de 50°.

Après addition, on porte 10 h à ébullition. Après refroidissement on lave successivement à l'eau, avec une solution d'HCl 10 %, avec une solution de carbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à pH neutre ; on sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On reprend par du pentane et filtre. Le filtrat est évaporé et on recueille 8,5 g de brut que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice. On recueille, en éluant avec une solution d'éther de pétrole contenant 30 % d'éther éthylique, 7,5 g de produit 1.

Rendement : 67 %

CCM : produit homogène : Rf = 0,46

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 5 mn.

Analyse : $C_{13}H_{19}O_2N$: Calc.% : N 6,22
Tr. : 6,36

UV : 209,2 nm, $\epsilon = 6700$

IR : 2958 FF, 2872 F, 1700 FF, 1445 FF, 1395 F, 1364 m, 1339 m, 1328 m, 1293 m, 1273 m, 1252 m, 1217 F, 1189 m, 1137 m, 1114 m, 1086 f, 1028 f, 995 f, 971 f, 945 f, 905 ff, 875 ff 843 f cm^{-1} .

RMN : massif complexe (13H) entre 0,80 et 2,60 10^{-6} , singulet (3H) à 3,65 10^{-6} , massif (3H) entre 3,85 et 4,50 10^{-6} .

Dicyclohexano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate de méthyle : 2

On procède selon le mode opératoire précédent à partir de 7,5 g (0,055 mole) de bisuréthylane, 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore et 8,1 g (0,05 mole) de bicyclohexényle-1,1' en maintenant le mélange à ébullition pendant 15 h.

On obtient finalement 8,2 g de produit 2.

Rendement : 66 %.

CCM : produit homogène : Rf = 0,80.

CPV : (pression d'entrée de l'azote = 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 8 mn 30 s.

Analyse : $C_{15}H_{23}O_2N$: Calc.% : N 5,62
Tr. : 5,72.

UV : 210 nm, $\epsilon = 10000$.

IR : 2930 FF, 2859 F, 1700 FF, 1464 F, 1445 FF, 1414 m, 1372 m, 1348 m, 1335 m, 1314 m, 1287 m, 1267 m, 1247 m, 1225 F, 1191 m, 1168 m, 1131 F, 1109 f, 1097 m, 1079 m, 1060 f, 1046 m, 1010 m, 994 m, 963 f, 951 ff, 893 ff, 876 ff, 853 f, 841 f cm^{-1} .

RMN : massif complexe (13H) de 0,8 à $2,17 \cdot 10^{-6}$, quatre signaux élargis (4H) à 2,31, 2,50, 2,66 et $2,82 \cdot 10^{-6}$, un singulet (3H) à $3,62 \cdot 10^{-6}$, un massif (3H) entre 3,79 et $4,17 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate de méthyle : 3

Le mode opératoire est identique à celui employé pour la préparation du composé 1 ; on opère à partir de : 7,5 g (0,055 mole) de bisuréthylane, 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore, 9,5 g (0,05 mole) de bicycloheptényle-1,1'.

On obtient finalement 9 g de produit 3.

Rendement : 66 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,84$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 16 mn 30 s

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$: Calc.% : N 5,09
Tr. 4,92

UV : 210 nm, $\epsilon = 8300$

IR : 2928 FF, 2858 F, 1700 FF, 1465 F, 1458 F, 1442 FF, 1412 m, 1368 m, 1349 m, 1335 m, 1328 m, (1313 m), 1282 m, (1275 m), 1248 m, 1214 m, (1197 m), 1190 m, 1165 m, 1160 m, 1120 m, 1108 m, 1066 f, 1033 f, 989 m, 975 m, 948 f, 918 ff, 872 ff, 836 ff cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (21H) entre 1,1 et $2,9 \cdot 10^{-6}$, avec des sommets à 1,53, 2,49 et $2,67 \cdot 10^{-6}$, un singulet (3H) à $3,61 \cdot 10^{-6}$, trois signaux élargis (3H) à 3,72, 3,9 et $4,21 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclopentano [b, d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate

d'éthyle : 4

Selon le même mode opératoire, on condense : 11 g (0,057 mole) de bisuréthane en solution dans 200 cm³ de benzène anhydre et 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore, avec 6,7 g (0,05 mole) de bicyclopentényle-1,1'. On porte à ébullition pendant 8 h.

Par distillation on obtient 5,9 g de produit 4. Eb₂ = 153°.

Rendement : 50 %.

CCM : tache homogène, Rf = 0,78.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 6 mn 45 s.

Analyse : C₁₄H₂₁O₂N : Calc.% : N 5,96
Tr. 5,91

UV : 212,5 nm, ϵ = 6000 ; 234 nm, ϵ = 1300 ; 242 nm, ϵ = 1100 ;
251 nm, ϵ = 700

IR : 2960 F, 2873 m, 1690 FF, 1483 m, 1465 m, 1448 m, 1422 F,
1381 m, 1352 m, 1330 m, 1297 m, 1274 m, 1255 m, 1219 m,
1200 m, 1162 m, 1139 m, 1114 F, 1087 m, 1070 f, 1038 m;
1011 f, 999 f, 950 f, 943 f, 906 ff, 888 m, 755 ff cm⁻¹.

RMN : un triplet (4H) centré à $1,24 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz), un massif complexe (13H) entre $2,50$ et $3,50 \cdot 10^{-6}$, un quadruplet (4H) centré à $4,11 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz).

Dicyclohexano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate

d'éthyle 5.

On chauffe 9 h. à ébullition 10 g (0,055 mole) de bisuréthane dans 200 cm³ de benzène anhydre et 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore avec 8,1 g (0,055 mole) de bicyclohexényle-1,1'. Par distillation on recueille 10,3 g de produit 5.

Eb₂ = 178° - (Litt. Eb_{0,05} = 125°-128° (1)).

Rendement : 78 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,91$

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 10 mn 10 s

Analyse : $C_{16}H_{25}O_2N$: calc.% : N 5,32
tr. 5,39

UV : 207,5 nm, $\epsilon = 10\ 000$.

IR : 2982 m, 2935 FF, 2862 F, 1690 FF, 1484 m, 1468 F, 1448 F, 1430FF, 1375 m, 1360 m, 1330 m, 1313 m, 1285 m, 1265 m, 1245 m, 1222 F, 1190 m, 1167 m, 1128 F, 1098 m, (1078 m), (1060 f), 1045 m, 1027 m, 991 m, 964 f, 950 f, 926 ff, 902 f, 880 ff, 870 ff, 850 f, 835 m cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,23 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$), un massif complexe (15H) entre $0,60$ et $2,10 \cdot 10^{-6}$, quatre signaux élargis (3H) à $2,31$, $2,50$, $2,66$ et $2,86 \cdot 10^{-6}$, un quadruplet (4H) centré à $4,07 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$).

Dicycloheptano $[b,d] \triangle$ 3-déhydropipéridine N-carboxylate

d'éthyle : 6

On porte 10 h à ébullition 10 g (0,055 mole) de bisuréthane en solution dans 200 cm^3 de benzène anhydre et 8 g (0,055 mole) d'éthérate de trifluorure de bore, avec 9,5 g (0,05 mole) de bicycloheptène-1,1' en solution dans 50 cm^3 de benzène anhydre et obtient par distillation 11,8 g de produit 6. $Eb_2 = 188^\circ$.

Rendement : 78 %.

CCM : (éluant : éther de pétrole contenant 30 % d'éther éthylique)
 $R_f = 0,68$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,45 bar) un pic de temps de rétention : 18 mn 30 s

Analyse : $C_{18}H_{29}O_2N$: Calc.% : N 4,81
Tr. 4,98

UV : 212,5 nm, $\epsilon = 6800$.

IR : 2985 m, 2930 FF, 2862 F, 1690 FF, 1484 m, 1468 F, 1441 F, 1430 FF, 1377 m, 1326 m, 1287 m, 1248 m, 1218 m, 1202 m, 1170 m, 1109 m, 1069 m, 1018 m, 971 f, 968 f, 950 f, 923 m cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,23 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$), un massif complexe (17H) entre 0,8 et $2,2 \cdot 10^{-6}$ avec un sommet à $1,53 \cdot 10^{-6}$, quatre signaux élargis (5H) à 2,23, 2,48, 2,66 et $2,85 \cdot 10^{-6}$, un massif élargi (4H) entre 3,40 et $4,96 \cdot 10^{-6}$. contenant un quadruplet (2H) centré à $4,07 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$).

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate de méthyle 7.

Dans un ballon à 3 tubulures, on introduit 14,8 g (0,11 mole) de bicyclopentényle-1,1' en solution dans 30 cm^3 de benzène anhydre. On ajoute, en agitant, 14,2 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de méthyle dans 30 cm^3 de benzène. La température doit être maintenue à 50°-60° durant toute l'addition. Ensuite on poursuit l'agitation 3 h. après l'addition. On chasse le solvant et distille 20,7 g de produit 7, $E_{b0,5} = 145^\circ$, Rendement : 81 %.

F = 89-90° (alcool éthylique -pentane 60/40)

CCM : produit homogène, $R_f = 0,72$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,6 bar) un pic de temps de rétention 7 mn 40 s.

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$: Calc.% : C 60,00 H 7,14
Tr. : 59,86 7,05

UV : 207,5 nm, $\epsilon = 7900$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1729 F, 1708 FF, 1442 FF, 1388 F, 1340 F, 1302 F, 1280 F, 1252 m, 1197 m, 1181 m, 1150 F, 1126 m, 1098 m, 1037 m, 1022 f, 1010 f cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (12H) entre 0,9 et $3,3 \cdot 10^{-6}$, un singulet (3H) à $3,61 \cdot 10^{-6}$, un singulet (3H) à $3,73 \cdot 10^{-6}$, un signal élargi (2H) entre 4,1 et $4,70 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
de méthyle : 8

De la même façon, on condense 17,8 g (0,11 mole) de bicyclohexényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre, avec 14,2 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de méthyle en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre. On distille et on recueille 21,6 g de composé 8. Eb_{0,5} = 162°.

Rendement : 70 %.

F = 110° (alcool éthylique - pentane 60/40)

CCM : produit homogène, Rf = 0,46.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 15 mn 15 s.

Analyse : C₁₆H₂₄N₂O₄ : Calc.% : C 62,33 H 7,79

Tr. 61,67 7,75

UV : 206,5 nm, ϵ = 11700

IR : (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) 1733 FF, 1714 FF, 1436 FF, 1395 m, 1346 F, 1320 F, 1292 F, 1237 m, 1194 m, 1156 m, 1138 F, 1119 m, 1073 f, 1062 m, 1052 m, 1045 m, 1033 m cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (12H) entre 0,8 et 2,2.10⁻⁶, deux signaux élargis (2H) à 2,60 et 2,82.10⁻⁶, deux signaux élargis (2H) entre 3 et 3,5.10⁻⁶, un singulet (3H) à 3,60.10⁻⁶, un singulet (3H) à 3,69.10⁻⁶, deux signaux élargis (2H) entre 3,8 et 4,5.10⁻⁶.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
de méthyle : 9

Suivant le même mode opératoire, on condense 20,9 g (0,11 mole) de bicycloheptényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre, avec 14,6 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate de méthyle en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre.

Par distillation on obtient 27,3 g de produit 9, Eb_{0,5} = 168°.

Rendement : 81 %.

F = 68-69° (alcool éthylique - pentane 60/40).

CCM : produit homogène, $R_f = 0,41$

Analyse : $C_{18}H_{28}O_4N_2$: Calc. % : C 64,28 H 8,33
Tr. 64,22 8,32

UV : 206,5 nm, $\epsilon = 8400$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1730 FF, 1710 FF, 1440 FF,
1367 F, 1300 F, 1267 F, 1198 m, 1157 m, 1129 F, 1085 f,
1071 m, 1045 f cm^{-1} .

RMN : un signal élargi à $1,59 \cdot 10^{-6}$ et un massif complexe (20H)
entre 2 et $3 \cdot 10^{-6}$, un singulet (3H) à $3,63 \cdot 10^{-6}$ un singulet
(3H) à $3,66 \cdot 10^{-6}$, deux signaux élargis (2H) entre 4,0 et
 $4,7 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'éthyle : 10

On réalise dans les mêmes conditions la condensation
de 14,7 g (0,11 mole) de bicyclopentényle-1,1' en solution dans
30 cm^3 de benzène anhydre, avec 17 g (0,10 mole) d'azodicarbo-
xylate d'éthyle en solution dans 30 cm^3 de benzène anhydre.

L'agitation est poursuivie pendant 4 h et par distillation on
obtient 26,2 g de produit 10, $E_{b,0,5} = 145^\circ$ (Litt : $E_{b,12} =$
 $207-208^\circ$ (3)). Rendement : 85 %.

F = $53-54^\circ$ (alcool) - (Litt. : $53-54^\circ$ (3)).

CCM : produit homogène, $R_f = 0,45$.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de
temps de rétention : 9 mn 40 s.

Analyse : $C_{16}H_{24}O_4N_2$: Calc.% : C 62,33 H 7,79
Tr. 62,39 7,92

UV : 204,5 nm, $\epsilon = 9200$

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1734 FF, 1710 FF, 1477 m, 1460 m,
1442 m, 1419 F, 1386 F, 1337 FF, 1304 F, 1280 F, 1272 F,
(1254 m), 1178 m, 1148 m, 1122 m, 1098 m, 1039 m cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,21 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$), un triplet
(3H) centré à $1,27 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$), un massif complexe (12H)
entre 1 et $2,70 \cdot 10^{-6}$, un massif complexe (6H) entre 3,60
et $4,70 \cdot 10^{-6}$ comportant deux quadruplets superposés
centrés à 4,05 et $4,16 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$).

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'éthyle : 11

Toujours dans les mêmes conditions, on condense 17,8 g (0,11 mole) de bicyclohexényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre, avec 17 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 30 cm³ du même solvant. Par distillation, on sépare en tête du bicyclohexényle-1,1' du phénylcyclohexane, puis de l'hydrazodicarboxylate d'éthyle et on obtient 25,5 g de composé 11, Eb_{0,1} = 167° (Litt : Eb₈ = 205-208° (3,4)). Rendement : 76 %.

F = 44° (alcool-pentane 80/20). (Litt : 42-43° (3,4)).

CCM : produit homogène Rf = 0,56.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 20 mn 30 s.

Analyse : C₁₈H₂₈O₄N₂ : Calc.% : C 64,28 H 8,33
Tr. 64,32 8,48

UV : 205 nm, ϵ = 11700.

IR : (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) 1732 FF, 1710 FF, 1477 m, 1459 m, 1449 m, 1440 m, 1410 F, 1382 F, 1341 F, 1323 F, 1295 FF, 1258 m, 1237 m, 1190 m, 1173 m, 1155 m, 1135 F, 1119 m, 1083 m, 1072 f, 1060 m, 1051 m, 1042 m, 1018 m. cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (20H) entre 1 et 2, 10.10⁻⁶ comprenant deux triplets centrés à 1,20 et 1,24.10⁻⁶ (J=7,2Hz), deux signaux élargis (2H) à 2,59 et 2,79.10⁻⁶, un signal très élargi (1H) entre 3 et 3,5.10⁻⁶, un massif (5H) de 3,7 à 4,5.10⁻⁶ comprenant deux quadruplets centrés à 4,06 et 4,10.10⁻⁶ (J=7,2Hz)

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'éthyle : 12

On réalise la condensation de 20,9 g (0,11 mole) de bicycloheptényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre avec 17 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre et poursuit l'agitation 2 h.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'éthyle : 11

Toujours dans les mêmes conditions, on condense 17,8 g (0,11 mole) de bicyclohexényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre, avec 17 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 30 cm³ du même solvant. Par distillation, on sépare en tête du bicyclohexényle-1,1' du phénylcyclohexane, puis de l'hydrazodicarboxylate d'éthyle et on obtient 25,5 g de composé 11, Eb_{0,1} = 167° (Litt : Eb₈ = 205-208° (3,4)). Rendement : 76 %.

F = 44° (alcool-pentane 80/20). (Litt : 42-43° (3,4)).

CCM : produit homogène Rf = 0,56.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 20 mn 30 s.

Analyse : C₁₈H₂₈O₄N₂ : Calc.% : C 64,28 H 8,33
Tr. 64,32 8,48

UV : 205 nm, ϵ = 11700.

IR : (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) 1732 FF, 1710 FF, 1477 m, 1459 m, 1449 m, 1440 m, 1410 F, 1382 F, 1341 F, 1323 F, 1295 FF, 1258 m, 1237 m, 1190 m, 1173 m, 1155 m, 1135 F, 1119 m, 1083 m, 1072 f, 1060 m, 1051 m, 1042 m, 1018 m. cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (20H) entre 1 et 2, 10.10⁻⁶ comprenant deux triplets centrés à 1,20 et 1,24.10⁻⁶ (J=7,2Hz), deux signaux élargis (2H) à 2,59 et 2,79.10⁻⁶, un signal très élargi (1H) entre 3 et 3,5.10⁻⁶, un massif (5H) de 3,7 à 4,5.10⁻⁶ comprenant deux quadruplets centrés à 4,06 et 4,10.10⁻⁶ (J=7,2Hz)

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'éthyle : 12

On réalise la condensation de 20,9 g (0,11 mole) de bicycloheptényle-1,1' en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre avec 17 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre et poursuit l'agitation 2 h.

On obtient par distillation 30 g de produit 12.

$E_{b_{0,3}} = 200^\circ$, Rendement : 85 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,53$.

Analyse : $C_{20}H_{32}O_4N_2$: Calc.% : C 65,93 H 8,79
Tr. 65,95 8,79

UV : 206 nm, $\epsilon = 8400$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1726 FF, 1709 FF, 1473 m, 1455 F, 1445 F, 1438 F, 1410 F, 1382 F, 1333 FF, 1280 FF, 1261 F, 1226 m, 1173 m, 1152 m, 1120 F, (1100 m), 1062 m, 1041 m, 1025 m cm^{-1} .

RMN : un triplet (6H) centré à $1,21 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$), un massif complexe (20H) entre $1,15$ et $3 \cdot 10^{-6}$, un massif (6H) entre $3,80$ et $4,60 \cdot 10^{-6}$ comprenant deux quadruplets centrés à $4,08 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$) et $4,10 \cdot 10^{-6}$ ($J=7Hz$).

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate de benzyle 13

On condense 13,4 g (0,10 mole) de bicyclopentényle-1,1' en solution dans 50 cm^3 de benzène anhydre avec 29,8 g (0,10 mole) d'azodicarboxylate de benzyle en solution dans 150 cm^3 de benzène anhydre. On porte à ébullition pendant 3 h et maintient l'agitation 1 h.

On chasse le solvant et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange éther de pétrole-éther éthylique 70/30. On obtient ainsi 29 g de produit 13, qui cristallise au bout de 15 jours.

$F = 72^\circ$. Rendement : 66 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,58$.

Analyse : $C_{26}H_{28}O_4N_2$: Calc.% : C 72,22 H 6,48 N 6,48
Tr. : 72,19 6,41 6,32

UV : 207 nm, $\epsilon = 25200$. 252,5 nm, 258 nm, 264 nm, 268 nm quatre bosses $\epsilon = 400$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1707 FF, 1606 ff, 1582 f, 1463 m, 1446 F, 1412 FF, 1364 m, 1338 FF, 1305 F, 1283 FF, 1275 FF, 1218 m, 1180 F, 1136 F, 1122 F, 1099 F, 1032 m, 1017 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (12H) entre $0,8$ et $3,10 \cdot 10^{-6}$, deux signaux élargis (2H) à $3,83$ et $4,45 \cdot 10^{-6}$, un singulet (2H) à $4,93 \cdot 10^{-6}$, un singulet (2H) à $5,04 \cdot 10^{-6}$, un signal très fin (10H) à $7,19 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate de benzyle : 14

On réalise dans les mêmes conditions la condensation de $16,2$ g (0,1 mole) de bicyclohexènyle-1,1' avec $29,8$ g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de benzyle. La chromatographie sur colonne d'alumine, (éluant : éther de pétrole - éther éthylique 50/50) donne 35 g de liquide, qui cristallise, $F = 56^\circ$, Rendement : 76 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,75$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,6 bar) un pic de temps de rétention : 11 mn

Analyse : $C_{28}H_{32}O_4N_2$:	Calc. % :	C 73,04	H 6,96
	Tr. :	73,19	7,17

UV : 208 nm, $\epsilon = 34600$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1720 F, 1711 FF, 1610 ff, 1585 f, 1449 F, 1403 FF, 1343 FF, 1322 FF, 1292 FF, 1238 F, 1217 m, 1182 m, 1156 F, 1133 FF, 1077 m, 1063 m, 1043 m, 1028 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (13H) entre $0,7$ et $2,4 \cdot 10^{-6}$, deux signaux élargis (2H) à $2,56$ et $2,75 \cdot 10^{-6}$, un signal élargi (1H) entre $3,0$ et $3,6 \cdot 10^{-6}$; un signal élargi (2H) entre $3,66$ et $4,50 \cdot 10^{-6}$, un signal large (4H) à $4,97 \cdot 10^{-6}$, un signal fin (10H) à $7,18 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate de benzyle : 15.

Suivant le même mode opératoire on condense 19 g (0,1 mole) de bicycloheptènyle-1,1' avec $29,8$ g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de benzyle.

Après chromatographie sur colonne d'alumine (éluant : éther de pétrole, éther éthylique 50/50), on recueille $32,5$ g de produit 15. Rendement : 67 %.

CCM : produit homogène, Rf = 0,74.

Analyse $C_{30}H_{36}O_4N_2$: Calc.% : C 73,77 H 7,38
Tr. 74,07 7,41

UV : 207,5 nm, Σ = 26700, 4 bandes de faible intensité à 252,5 ; 258 ; 264 et 268 nm.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1718 F, 1710 FF, 1607 ff, 1585 f, 1450 F, 1405 FF, 1345 FF, 1332 FF, 1290 FF, 1195 m, 1151 m, 1120 FF, 1082 m, 1069 m, 1030 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (20H) entre 0,70 et 3.10^{-6} ayant un sommet principal à $1,56.10^{-6}$, deux signaux élargis (2H) entre 3,85 et $4,76.10^{-6}$, un signal large (4H) à $4,94.10^{-6}$, un singulet très fin (10H) à $7,18.10^{-6}$.

Hydrazodicarboxylate d'isopropyle :

Dans un ballon à trois tubulures de 2 l, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un agitateur, on introduit 450 cm^3 d'alcool éthylique à 95° et 15 cm^3 (0,3 mole) d'hydrate d'hydrazine à 95 %. On ajoute lentement 73,5 cm^3 (0,66 mole) de chloroformiate d'isopropyle. Lorsque la moitié du chloroformiate a été ajoutée, on additionne simultanément par une deuxième ampoule à brome 150 cm^3 d'une solution aqueuse de 35 g (0,33 mole) de carbonate de sodium. Quand l'addition est terminée, on porte 1 h à ébullition, puis on maintient l'agitation pendant 1 h.

On évapore le mélange eau-alcool sous pression réduite, on recueille 62 g d'hydrazodicarboxylate d'isopropyle,

Rendement : 80 %. F = 102° (CCl_4).

IR : ($CHCl_3$) : une bande large de forte intensité centrée à 3423 cm^{-1} , puis entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1737 FF, 1482 F, 1466 F, 1383 m, 1373 F, 1320 m, 1300 m, 1223 F, 1179 m, 1145 m, 1108 FF, 1042 m, 1018 m cm^{-1} .

RMN : ($CDCl_3$) un doublet (12H) centré à $1,26.10^{-6}$ (J=6,2Hz), un heptuplet (2H) centré à $4,99.10^{-6}$ (J=6,2 Hz), un singulet (2H) à $6,72.10^{-6}$.

Azodicarboxylate d'isopropyle :

Dans un erlenmeyer de 1 l. refroidi dans un bain de glace et muni d'une agitation magnétique, on introduit 20,4 g (0,1 mole) d'hydrazodicarboxylate d'isopropyle en solution dans 400 cm³ de CCl₄, on ajoute 8 cm³ de pyridine et lentement 18,2 g (0,1 mole) de N-bromosuccinimide.

On laisse sous agitation à 5° pendant 30 mn, puis 4 h à température ambiante. On lave à l'eau, à la soude 10 %, et à l'eau jusqu'à pH neutre, on sèche, filtre, évapore le solvant sous pression réduite et on recueille 17 g d'azodicarboxylate d'isopropyle. Rendement : 85 %.

IR : (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) 1776 FF, 1469 m, 1453 m, 1389 m, 1378 m, 1350 f, (1263 FF), 1241 FF, 1184 m, 1148 m, 1100 FF, 1000 f cm⁻¹.

RMN : un doublet (12H) centré à $1,42 \cdot 10^{-6}$ (J=6,2 Hz), un heptuplet (2H) centré à $5,19 \cdot 10^{-6}$ (J=6,2 Hz).

Dicyclopentano [c,e] 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate d'isopropyle : 16

Dans les mêmes conditions opératoires que pour la préparation du produit 13, on condense 13,4 g (0,1 mole) de bicyclopentényle-1,1' avec 19,8 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate d'isopropyle. On chromatographie le résidu sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 90/10) et obtient 30,2 g de produit cristallisé. F = 54°C.

Rendement : 90 %.

CCM : (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 85/15) produit homogène, Rf = 0,50.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,25 bar) un pic de temps de rétention : 13 mn 30 s.

Analyse : C₁₈H₂₈O₄N₂ : Calc.% : N 8,33
Tr. 8,45.

UV : 206 nm, $\epsilon = 10300$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1708 FF, 1706 FF, 1477 m, 1450 m, 1403 FF, 1384 FF, 1335 F, 1319 FF, 1287 F, 1269 F, 1251 m, 1178 F, 1146 F, 1110 FF, 1086 F, 1028 m, 1009 m cm^{-1} .

RMN : 1 doublet (6H) à $1,19.10^{-6}$ ($J=6\text{Hz}$), 1 doublet (6H) à $1,25.10^{-6}$ ($J=6\text{Hz}$), un massif complexe (12H) entre 1,4 et $2,8.10^{-6}$ comprenant deux sommets à 1,83 et $2,11.10^{-6}$, deux signaux très élargis (2H) entre 3,4 et $4,6.10^{-6}$, un heptuplet (1H) centré à $4,78.10^{-6}$ ($J=6\text{Hz}$), un heptuplet (1H) centré à $4,89.10^{-6}$ ($J=6\text{Hz}$).

Dicyclohexano $[c,e] \Delta$ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
d'isopropyle : 17

Comme précédemment on condense 16,2 g (0,1 mole) de bicyclohexényle-1,1' avec 19,8 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate d'isopropyle.

Par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole-éther 90/10) on obtient 21,8 g de liquide 17.
Rendement : 60 %.

CCM : (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 85/15) produit homogène, $R_f = 0,62$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,25 bar) un pic de temps de rétention : 23 mn

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$: calc.% : N 7,69
tr. : 7,39

UV : 207,5 nm, $\epsilon = 12500$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1709 FF, 1706 FF, 1467 m, 1451 F, 1375 FF, 1348 F, 1313 FF, 1278 FF, 1232 m, 1179 m, 1154 m, 1137 FF, 1110 FF, 1072 m, 1060 f, 1050 f, 1037 m, 1020 m cm^{-1} .

RMN : un doublet (6H) centré à $1,20.10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$), un doublet (6H) centré à $1,23.10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$), un massif complexe (14H) entre 0,8 et $2,4.10^{-6}$, deux signaux (2H) à 2,58 et $2,77.10^{-6}$, deux signaux très élargis (2H) entre 3 et $4,5.10^{-6}$, un heptuplet (1H) centré à $4,78.10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$) et un heptuplet (1H) centré à $4,82.10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$).

- 91 -

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N-dicarboxylate
d'isopropyle : 18

Comme ci-dessus, on réalise la condensation de 19 g (0,1 mole) de bicycloheptényle-1,1' avec 19,8 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate d'isopropyle.

Par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 90/10), on recueille 33,3 g de produit 18. Rendement : 85 %.

CCM : (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 85/15),
produit homogène, Rf = 0,64.

Analyse : $C_{22}H_{36}O_4N_2$: Calc.% : N 7,14
Tr. 7,06

UV : 207,5 nm, $\epsilon = 7300$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1707 FF, 1702 FF, 1469 F, 1455 F,
1380 FF, 1341 F, 1320 FF, 1287 FF, 1182 F, 1147 F, 1113 FF,
1068 m, 1038 f cm^{-1} .

RMN : un doublet (12H) centré à $1,20 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,3Hz$), un massif complexe (20H) entre $1,40$ et $3 \cdot 10^{-6}$, ayant un sommet à $1,60 \cdot 10^{-6}$, deux signaux élargis (2H) entre $3,90$ et $4,60 \cdot 10^{-6}$, un heptuplet (2H) centré à $4,84 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,3Hz$).

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
de tertiobutyle : 19

Selon un mode opératoire identique on condense 13,4 g (0,1 mole) de dicyclopentényle-1,1' en solution dans 50 cm³ de benzène anhydre, avec 22,2 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de tertiobutyle en solution dans 100 cm³ de benzène anhydre. On porte à ébullition pendant 3 h, puis on maintient l'agitation 1 h. Par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 50/50), on obtient 29,1 g de composé 19.

Après plusieurs jours on obtient des cristaux blancs, $F = 53^\circ$,
Rendement : 80 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,61$.

Analyse : $C_{20}H_{32}O_4N_2$: Calc. % : C 65,93 H 8,79
Tr. 64,86 8,79

UV : 205 nm, $\epsilon = 10900$

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1712 FF, 1706 FF, 1477 m, 1450 m,
1402 FF, 1378 FF, 1345 FF, 1308 F, 1262 F, 1177 FF, 1147 FF,
1101 F, 1047 m, 1031 m, 1012 m cm^{-1} .

RMN : un singulet (9H) à $1,41 \cdot 10^{-6}$, un singulet (9H) à
 $1,46 \cdot 10^{-6}$, un massif complexe (12H) entre 0,80 et $3 \cdot 10^{-6}$
avec des sommets à 1,83 et $2,10 \cdot 10^{-6}$, deux signaux très
élargis (2H) entre 3,45 et $4,7 \cdot 10^{-6}$ (sommets à 3,77 et
 $4,33 \cdot 10^{-6}$).

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate
de tertiobutyle : 20.

De la même façon on réalise la condensation de 16,2 g
(0,1 mole) de bicyclohexényle-1,1' avec 22,2 g (0,1 mole)
d'azodicarboxylate de tertiobutyle.

Par addition de pentane on obtient un précipité qui
recristallisé donne 35,3 g de solide blanc 20. Rendement : 90 %.
 $F = 85^\circ$ (éther de pétrole).

CCM : produit homogène, $R_f = 0,79$

Analyse : $C_{22}H_{36}O_4N_2$: Calc. % : C 67,35 H 9,18
Tr. 67,00 9,15

UV : 206,5 nm, $\epsilon = 13300$.

IR : (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) 1710 FF, 1706 F, 1475 m, 1451 F,
1401 FF, 1377 FF, 1355 FF, 1308 FF, 1268 F, 1183 FF, 1160 FF,
1141 FF, 1078 f, 1047 m, 1019 m cm^{-1} .

RMN : un singulet (9H) à $1,40 \cdot 10^{-6}$ un singulet (9H) à $1,43 \cdot 10^{-6}$,
un massif complexe (12H) entre 0,80 et $2,30 \cdot 10^{-6}$ ayant
des sommets à 1,61 et $1,79 \cdot 10^{-6}$, deux signaux (2H) à 2,58
et $2,79 \cdot 10^{-6}$, deux signaux très élargis (4H) entre 3 et
 $4,50 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dicarboxylate de tertibutyle : 21.

On réalise la condensation de 19 g (0,1 mole de bicycloheptényle-1,1' avec 22,2 g (0,1 mole) d'azodicarboxylate de tertibutyle. On porte à ébullition 2 h.

Par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant : éther de pétrole-éther éthylique 50/50) on obtient 33,6 g de produit 21, qui au bout d'une semaine donne des cristaux blancs. F = 55°C. Rendement : 80 %.

CCM : produit homogène, Rf = 0,79.

Analyse : C₂₄H₄₀O₄N₂ : Calc.% : C 68,57 H 9,52
Tr. 67,60 9,54

UV : 205 nm, ϵ = 9900.

IR : (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) 1723 FF, 1704 FF, 1475 m, 1452 F, 1400 F, 1377 FF, 1359 FF, 1304 FF, 1260 F, 1181 FF, 1127 FF, 1084 m, 1072 m, 1044 f, 1022 f cm⁻¹.

RMN : un singulet (9H) à 1,39.10⁻⁶, un singulet (9H) à 1,41.10⁻⁶, un massif complexe (20H) entre 0,80 et 3.10⁻⁶ avec un sommet à 1,58.10⁻⁶, un signal très élargi (2H) entre 3,90 et 4,70.10⁻⁶.

Essais d'hydrolyse basique de la dicyclohexano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate d'éthyle 5.

a) par la potasse alcoolique :

A une solution de 12,5 g de potasse dans 125 cm³ d'éthanol, on ajoute 5,2 g (0,02 mole) de dicyclohexano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate d'éthyle 5, et on porte à ébullition pendant 24 h. Après refroidissement, on ajoute 150 cm³ d'eau, et extrait le mélange à l'éther éthylique. Les éthers joints sont lavés à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés sous pression réduite. On récupère le produit initial 5.

b) par l'éthylate de sodium :

On ajoute 5,2 g (0,02 mole) de composé 5 à une solution 1 M d'éthylate de sodium dans l'éthanol, et porte à ébullition pendant 24 h, on reprend par l'eau et extrait. On récupère encore le composé 5.

Indications générales sur la préparation des monocarbamates

22 à 36 :

Une solution de 12 g de potasse et 0,02 mole de dicarbamate (7 à 21) dans 120 cm³ d'alcool est portée à ébullition pendant une durée variable qui sera précisée dans chaque cas. On reprend par 150 cm³ d'eau et extrait à l'éther. On lave à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient le produit que l'on recristallise ou chromatographie.

Nous préciserons également dans chaque cas la nature de l'alcool utilisé comme solvant et la concentration en base si elle est différente de celle indiquée ci-dessus.

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate
d'éthyle 22 :

Solvant : éthanol ; durée d'ébullition : 3 h 30.

Purification du produit par chromatographie sur colonne.

Rdt : 40 %.

F = 62° (éther de pétrole) ; (Litt. : 62,5-63° ; Cf. (2)).

CCM : produit homogène, Rf = 0,39

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de
temps de rétention : 4 mn 40 s.

Analyse : C₁₃H₂₀O₂N₂ : Calc. % : C 66,10 H 8,47
Tr. 64,95 8,11

UV : 206 nm, ϵ = 9900.

IR : bande large centrée à 3290 cm⁻¹ ; entre 2000 et 1000 cm⁻¹ :
1682 FF, 1481 n, 1460 m, 1442 m, 1405 F, 1381 F, 1337 F,
1303 n, 1271 n, 1234 f, 1208 n, 1171 m, 1119 F, 1033 n cm⁻¹.

RMN : - un massif complexe (16H) entre 0,70 et 2,70.10⁻⁶, avec un
triplet centré à 1,27.10⁻⁶ (J=7Hz) ; un signal (1H)
entre 3 et 3,50.10⁻⁶ ; un massif (3H) entre 3,60 et
4,40.10⁻⁶ comprenant un quadruplet centré à 4,11.10⁻⁶ (J=7Hz)
- (CCl₄ + CF₃COOH) le signal (1H) entre 3 et
3,50.10⁻⁶ disparaît.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate
d'éthyle : 23.

Solvant : éthanol ; durée d'ébullition : 3 h.

Purification du produit par chromatographie sur colonne

Rendement : 66 %.

F = 84° (pentane) (Litt : 84,5-85° . Cf (2)).

CCM : produit homogène ; Rf = 0,30

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de
temps de rétention : 10 mn.

Analyse : C₁₅H₂₄O₂N₂ : Calc.% : C 68,18 H 9,09
Tr. 68,06 9,04

UV : 205,7 nm, ϵ = 12200.

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1688 FF, 1483 m, 1442 n, 1413 n, 1389 n, 1378 n, 1348 m, 1331 n, 1308 F, 1249 m, 1240 m, 1199 f, 1170 n, 1123 n, 1118 m, 1108 m, 1039 m, 1020 f cm^{-1} .

RMN : - un massif complexe (16H) entre 0,7 et $3,10 \cdot 10^{-6}$ d'où se détache un triplet centré à $1,25 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$) ; deux signaux (2H) à 2,61 et $2,82 \cdot 10^{-6}$; un signal très élargi (1H) entre 3,05 et $3,60 \cdot 10^{-6}$; un massif (3H) entre 3,65 et $4,40 \cdot 10^{-6}$ comprenant un quadruplet centré à $4,10 \cdot 10^{-6}$ ($J=7\text{Hz}$).

- ($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) : déplacement général du spectre, disparition du signal élargi (1H) entre 3,05 et $3,60 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate d'éthyle : 24

Solvant : éthanol ; durée d'ébullition : 7 h ;

Rendement : 40 %.

CCM : produit homogène, $R_f = 0,36$

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$: Calc.% : C 69,86 H 9,59
Tr. 70,03 9,53

UV : 206,5 nm, $\epsilon = 8000$.

IR : bande large centrée à 3308 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1679 FF, 1466 m, 1453 n, 1445 m, 1415 F, 1392 m, 1380 m, 1354 n, 1307 F, 1268 m, 1175 n, 1112 F, 1072 f, 1023 cm^{-1} .

RMN : un massif (24H) entre 1 et $2,9 \cdot 10^{-6}$ comprenant un triplet centré à $1,25 \cdot 10^{-6}$ ($J=7,2\text{Hz}$) et deux sommets à 1,59 et $1,86 \cdot 10^{-6}$; un signal élargi (1H) à $3,64 \cdot 10^{-6}$; un massif (3H) entre 3,85 et $4,50 \cdot 10^{-6}$ comprenant un quadruplet centré à $4,11 \cdot 10^{-6}$ ($J=7,2\text{Hz}$).

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de méthyle : 25

Solvant : méthanol ; durée d'ébullition : 3h ;

Rendement : 30 %

F = 70°C (solide blanc, s'altère à l'air et à la lumière)

CCM : produit homogène ; Rf = 0,21.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 3 mn 10 s.

Analyse : C₁₂H₁₈O₂N₂ : Calc.% : C 64,86 H 8,11
Tr. 64,67 7,94

UV : 205,8 nm, ϵ = 8700.

IR : bande large centrée à 3290 cm⁻¹ ; entre 2000 et 1000 cm⁻¹ : 1688 FF, 1485 m, 1461 m, 1434 F, 1379 FF, 1354 FF, 1307 m, 1275 F, 1238 m, 1195 m, 1126 F, 1032 m, 1001 f cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (15H) entre 0,8 et 2,6.10⁻⁶ ayant un sommet à 2,20.10⁻⁶ ; un signal large (2H) à 3,33.10⁻⁶ ; un singulet (3H) à 3,66.10⁻⁶ ; un signal très élargi (1H) entre 3,80 et 4,45.10⁻⁶.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de méthyle : 26

Solvant : méthanol ; durée d'ébullition : 3h ; Rendement : 30 %.

F = 81-82° (alcool-éther de pétrole : 60/40)

CCM : produit homogène ; Rf = 0,34

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 8 mn 10 s.

Analyse : C₁₄H₂₂O₂N₂ : Calc.% : C 67,20 H 8,80
Tr. 68,00 8,96

UV : 207,5 nm, ϵ = 9800.

IR : bande large centrée à 3310 cm⁻¹ ; entre 2000 et 1000 cm⁻¹ : 1691 FF, 1490 m, 1441 FF, 1393 m, 1357 F, 1333 m, 1310 F, 1252 m, 1196 m, 1172 m, 1133 m, 1045 m, 1008 m cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (14H) entre 0,80 et 2,30.10⁻⁶ ; deux signaux (2H) à 2,60 et 2,80.10⁻⁶ ; un signal élargi (1H) entre 3 et 3,5.10⁻⁶ ; un singulet (3H) à 3,63.10⁻⁶ ; un signal large (2H) entre 3,65 et 4,25.10⁻⁶.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de méthyle : 27

Solvant : méthanol ; durée d'ébullition : 7 h ; Rendement : 50 %.

F = 58° (alcool-éther de pétrole : 60/40)

CCM : produit homogène ; Rf = 0,48

Analyse : C₁₆H₂₆O₂N₂ : Calc.% : C 69,06 H 9,35
Tr. 69,41 9,50

UV : 206,5 nm, Σ = 7300.

IR : bande large centrée à 3310 cm⁻¹ ; entre 2000 et 1000 cm⁻¹ :
1736 F, 1702 F, 1690 FF, 1455 n, 1393 n, 1358 n, 1304 F,
1263 n, 1192 n, 1125 n, 1080 ff, 1008 ff cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (20H) entre 0,70 et 2,85.10⁻⁶ ayant un sommet à 1,59.10⁻⁶ ; un singulet (3H) à 3,67.10⁻⁶ ; un signal (1H) entre 3,50 et 3,80.10⁻⁶ ; un signal (2H) entre 3,80 et 4,60.10⁻⁶.

Dicyclopentano [c,c] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de benzyle : 28

Solvant : isopropanol ; durée d'ébullition : 3 h ;

Rendement : 10 %.

Composé qui s'altère à l'air et à la lumière.

CCM : produit non homogène, une tache principale ; Rf = 0,19.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de benzyle : 29

Solvant : isopropanol ; durée d'ébullition : 2 h.

Rendement : 50 %.

F = 114° -(alcool-pentane : 80/20).

CCM : produit homogène, $R_f = 0,44$

Analyse : $C_{20}H_{26}O_2N_2$: Calc.% : C 73,62
Tr. 72,71

UV : 208,5 nm, $\epsilon = 20800$.

IR : bande large centrée à 3300 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
1690 FF, 1490 m, 1448 F, 1442 F, 1352 F, 1336 m, 1310 FF,
1264 m, 1217 f, 1206 f, 1175 m, 1134 F, 1123 F, 1113 m,
1092 m, 1046 m, 1033 f, 1003 cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (14H) entre 0,8 et $2,4 \cdot 10^{-6}$ avec un
sommet à $1,72 \cdot 10^{-6}$; deux signaux (2H) à 2,60 et $2,80 \cdot 10^{-6}$;
un signal large (1H) à $3,32 \cdot 10^{-6}$; un signal (2H) entre
3,60 et $4,41 \cdot 10^{-6}$, un singulet (2H) à $5,06 \cdot 10^{-6}$; un
singulet (5H) à $7,24 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de
benzyle : 30

Solvant : alcool butylique tertiaire ; durée d'ébullition : 3h ;
Rendement : 50 %.

CCM : produit homobène ; $R_f = 0,61$.

Analyse : $C_{22}H_{30}O_2N_2$: Calc.% : N 7,91
Tr. 7,46

UV : 210 nm, $\epsilon = 15600$.

IR : bande large centrée à 3310 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
1691 FF, 1688 FF, 1492 f, 1465 m, 1451 m, 1399 m, 1345 m,
1295 FF, 1268 m, 1176 f, 1165 m, 1154 m, 1103 m, 1029 m,
 1008 cm^{-1} .

RMN : -un massif complexe (21H) entre 0,50 et $3 \cdot 10^{-6}$ avec des
sommets à 0,81 ; 0,88 ; 1,26 ; $1,58 \cdot 10^{-6}$; un signal
élargi (1H) à $3,66 \cdot 10^{-6}$, un signal élargi (1H) entre
3,8 et $4,5 \cdot 10^{-6}$; un singulet (2H) à $5,07 \cdot 10^{-6}$; un
singulet (5H) à $7,24 \cdot 10^{-6}$.

-($CCl_4 + CF_3COOH$) : le spectre est déplacé, le signal
entre 3,80 et $4,50 \cdot 10^{-6}$ disparaît.

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate

d'isopropyle : 31

Solvant : isopropanol ; durée d'ébullition : 3h 30 ;

Rendement : 10 %.

CCM : produit non homogène (tache marron auréolée de gris) ;
Rf = 0,36.

UV : 207,6 nm, ϵ = 16500 ; à 310 nm bande large de faible intensité.

IR : bande très large de faible absorption, centrée à 3400 cm^{-1} .
entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1696 FF, 1467 m, 1451 m, 1427 m,
1397 FF, 1383 F, 1340 m, 1298 FF, 1274 F, 1210 m, 1178 F,
1145 F, 1129 F, 1110 F, 1082 m, 1042 f, 1023 cm^{-1} .

RMN : - un doublet (6H) centré à $1,30 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,2\text{Hz}$), un massif complexe (14H) entre $1,20$ et $3,20 \cdot 10^{-6}$, un signal élargi (1H) à $4,15 \cdot 10^{-6}$, un heptuplet (1H) centré à $4,95 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,2\text{Hz}$)
- par dilution le signal à $4,15 \cdot 10^{-6}$ est fortement déplacé.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate

d'isopropyle : 32

Solvant : isopropanol ; durée d'ébullition : 4h ; Rendement : 50%.
F = 114° (alcool-pentane : 80/20)

CCM : produit homogène ; Rf = 0,38

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$: Calc.% : N 10,07
Tr. 9,81

UV : 208 nm, ϵ = 11300 .

IR : bande large centrée vers 3310 cm^{-1} , puis entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1681 FF, 1679 F, 1490 m, 1468 m, 1450 m,
1403 F, 1387 F, 1374 m, 1342 m, 1315 m, 1304 F, 1248 m,
1239 m, 1199 f, 1172 F, 1137 m, 1114 FF, 1041 cm^{-1} .

RMN : - un doublet (6H) centré à $1,24 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$) ; un massif (14H) entre $0,90$ et $2,50 \cdot 10^{-6}$ avec un sommet principal à $1,75 \cdot 10^{-6}$; deux signaux (2H) à $2,61$ et $2,81 \cdot 10^{-6}$; un signal large (1H) à $3,32 \cdot 10^{-6}$; un signal large (2H) à $3,92 \cdot 10^{-6}$; un heptuplet (1H) centré à $4,86 \cdot 10^{-6}$ ($J=6,3\text{Hz}$).

- ($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) le signal à $3,32 \cdot 10^{-6}$ disparaît.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate

d'isopropyle : 33

Solvant : isopropanol ; durée d'ébullition : 22 h ;

Rendement : 50 %

CCM : produit homogène, Rf = 0,42

Analyse : $C_{18}H_{30}O_2N_2$: Calc. % : N 9,15

Tr. 8,91

UV : 212,2 nm, ϵ = 7900.

IR : bande large centrée vers 3310 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} :

1681 FF, 1487 m, 1467 m, 1451 n, 1395 F, 1383 F, 1368 F,
1338 m, 1295 F, 1257 n, 1240 n, 1221 n, 1176 m, 1166 m, 1154m,
1141 m, 1109 FF, 1064 f, 1048 m cm^{-1} .

RMN : - un doublet centré à $1,23 \cdot 10^{-6}$ (J=6,2Hz) ; un massif
(26H) entre $0,80$ et $2,80 \cdot 10^{-6}$ avec un sommet à $1,60 \cdot 10^{-6}$;
un signal (1H) à $3,65 \cdot 10^{-6}$; un signal élargi (2H) à
 $4,17 \cdot 10^{-6}$; un heptuplet (1H) centré à $4,89 \cdot 10^{-6}$
(J=6,2Hz).

- ($CCl_4 + CF_3COOH$) : on observe la disparition du signal
 $3,65 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de

tertiobutyle : 34

Solvant : éthanol ; concentration en base : 16 % ; durée
d'ébullition : 15 h ; rendement : 60 %.

F = 65° : produit qui s'altère à l'air et à la lumière.

CCM : produit non homogène ; Rf = 0,11.

Analyse : $C_{15}H_{24}O_2N_2$: Calc.% : C 68,18 H 9,09

Tr. 69,52 9,45.

UV : 205,8 nm, ϵ = 8400.

IR : bande large centrée vers 3285 cm^{-1} , puis entre 2000 et

1000 cm^{-1} : 1720 F, 1682 FF, 1678 FF, 1481 m, 1450 m,
1430 m, 1381 FF, 1373 FF, 1358 F, 1306 m, 1278 m, 1176 F,
1147 n, 1133 F, 1125 F, 1030 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (21H) entre 0,80 et $2,70 \cdot 10^{-6}$ comprenant un singulet fin à $1,45 \cdot 10^{-6}$; un singal élargi (1H) à $3,32 \cdot 10^{-6}$; deux signaux élargis (2H) à 3,68 et $4,1 \cdot 10^{-6}$.
 - ($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) : disparition du signal à $3,32 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de tertibutyle : 35

Solvant : éthanol ; concentration en base : 16 % ; durée d'ébullition : 36 h ; Rendement : 60 %.

F = 98° (alcool-pentane : 80/20)

CCM : produit homogène ; Rf = 0,32

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$: Calc.% : C 69,86 H 9,59
 Tr. 70,15 9,54

UV : 206,5 nm, $\epsilon = 12050$.

IR : bande large centrée vers 3310 cm^{-1} , entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
 1682 FF, 1672 FF, 1493 m, 1486 m, 1479 m, 1450 F, 1402 FF,
 1379 FF, 1341 m, 1319 F, 1258 m, 1189 F, 1174 FF, 1136 F,
 1127 F, 1093 m, 1047 m, 1004 cm^{-1} .

RMN : -un massif complexe (23H) entre 0,70 et $2,20 \cdot 10^{-6}$ avec un singulet intense à $1,44 \cdot 10^{-6}$; deux signaux (2H) à 2,61 et $2,81 \cdot 10^{-6}$; un signal (1H) entre 3,10 et $3,50 \cdot 10^{-6}$, un signal large (2H) à $4,03 \cdot 10^{-6}$.

-($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) : on observe la disparition du signal entre 3,10 et $3,50 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de tertibutyle : 36

Solvant : éthanol ; concentration basique : 16 % ; durée d'ébullition : 24 h ; Rendement : 60 %

CCM : produit homogène, Rf = 0,57.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$: Calc.% : C 71,25 H 10,00
 Tr. 71,28 10,15.

UV : 206 nm, $\epsilon = 17000$.

IR : bande large centrée vers 3298 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
1685 FF, 1676 FF, 1467 m, 1450 m, 1400 F, 1374 F, 1312 F,
1262 m, 1166 F, 1174 F, 1052 f cm^{-1} .

RMN : - un massif complexe (29H) entre 0,80 et $2,80 \cdot 10^{-6}$ avec
un signal intense à $1,44 \cdot 10^{-6}$; un signal large (1H) à
 $3,6 \cdot 10^{-6}$; un signal (2H) entre 3,90 et $4,60 \cdot 10^{-6}$
- ($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) ; le signal à $3,60 \cdot 10^{-6}$ disparaît.

Action du méthylate de sodium sur la dicyclohexano [b,d] Δ 3-
déhydropipéridine N-carboxylate d'éthyle : 5

Dans 50 cm^3 d'une solution 1 M de méthylate de sodium
dans le méthanol, on introduit 5,3 g (0,02 mole) de composé 5.
Le mélange est porté à ébullition, et on étudie par CPV
l'évolution de la réaction en fonction du temps en effectuant
des prises d'essais.
Après 55 h d'ébullition le produit 5 conduit à un mélange conte-
nant 90 % de 5 et 10 % de 2.

Action de l'éthylate de sodium sur la dicyclohexano [b,d] Δ 3-
déhydropipéridine N-carboxylate de méthyle 2 :

On procède comme ci-dessus avec l'éthylate de sodium
1M dans l'alcool éthylique on trouve au bout de 24 h d'ébulli-
tion, un mélange composé d'environ 90 % de produit 5 et 10 %
de 2.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine : 37

a) à partir de la dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydro-
pyridazine N,N'-dicarboxylate d'éthyle 11

A 6,7 g de composé 11 on ajoute une solution de 25 g
de potasse dans 125 cm^3 de diéthylène glycol. On porte 17 h
à ébullition sous azote. On traite ensuite selon la technique
de GARBISCH (62) afin d'éliminer la majeure partie du diéthy-
lène glycol. Le résidu est distillé sous vide.

b) à partir de la dicyclohexano $[c,e] \triangle$ 4-tétrahydro-
pyridazine N-carboxylate d'éthyle : 23

Le produit 23 est traité par la potasse alcoolique 10 %. On obtient avec un rendement inférieur à 10 % la diamino 37.

$E_{b0,5} = 120-130^\circ$ (Litt. $E_{b0,22} = 110-112^\circ$)

Cristaux blancs hygroscopiques et instables à l'air,

$F_{inst.} = 47-48^\circ$ (Litt : $45-46^\circ$; Cf (4))

Dérivé dibenzoylé : $C_{26}H_{28}O_2N_2$, $F = 190^\circ$ (Litt : $188-189^\circ$; Cf (4)).

Analyse : Calc.% : C 77,89 H 7,05

Tr. 77,13 7,06

IR : bande large centrée vers 3310 cm^{-1} ; entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
1441 m, 1427 m, 1354 f, 1288 f, 1128 F, 1078 F, 1058 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (10H) entre 0,8 et $2,4 \cdot 10^{-6}$ ayant des
sonnets à 1,43 ; 1,60 ; 1,64 et $2,11 \cdot 10^{-6}$, deux signaux
(2H) à 2,59 et $2,8 \cdot 10^{-6}$, deux signaux larges (1H) à
2,96 et $3,17 \cdot 10^{-6}$, un massif (5H) entre 3,35 et
 $4,15 \cdot 10^{-6}$ comprenant un singulet fin à $3,57 \cdot 10^{-6}$,
un singulet (2H) à $4,33 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclohexano $[c,e] \triangle$ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate de
méthyle N'-carboxylate d'éthyle : 38

Toutes les réactions des alcools sur les tétrahydro-
pyridazines N-carboxylates et sur les tétrahydropyridazines
N,N'-dicarboxylates sont réalisées comme celle décrite ci-
dessous pour la préparation du composé 38.

A une solution à 5 % de potasse dans le méthanol,
on ajoute 6,7 g (0,02 mole) de dicyclohexano $[c,e] \triangle$ 4-tétrahy-
dropyridazine N,N'-dicarboxylate d'éthyle 11. Le mélange est
maintenu pendant 40 h à une température de $55^\circ \pm 2^\circ$. Après
traitement on obtient 5,5 g de résidu présentant 3 pics en CPV.

Par chromatographie sur colonne on recueille 1,4 g de produit 38. F = 46°C ; Rendement : 22 %.

CCM : produit homogène, Rf = 0,50

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,7 bar) un pic de temps de rétention : 17 mn 20 s.

Analyse : C₁₇H₂₈O₄N₂ : Calc.% : C 63,75 H 7,50
Tr. 63,23 7,60

UV : 206,2 nm, ϵ = 13800.

IR (entre 2000 et 1000 cm⁻¹) : 1734 FF, 1711 FF, 1476 m, 1448 FF, 1406 F, 1375 F, 1344 FF, 1295 FF, 1247 F, 1192 F, 1156 F, 1138 FF, 1120 F, 1074 m, 1044 m, 1011 m cm⁻¹.

RMN : un massif complexe (18H) entre 0,80 et 2,30.10⁻⁶, d'où se détachent un triplet centré à 1,19.10⁻⁶ (J=7Hz) et un triplet centré à 1,24.10⁻⁶ (J=7Hz), deux signaux (2H) à 2,59 et 2,79.10⁻⁶ ; deux signaux larges (1H) à 3,17 et 3,32.10⁻⁶ ; deux singulets (3H) à 3,59 et 3,67.10⁻⁶ ; un massif (4H) entre 3,75 et 4,5.10⁻⁶ d'où se détachent deux quadruplets mal résolus.

Réduction de la fonction carbanate :

Ces réactions sont réalisées selon le mode opératoire exposé pour la préparation du composé 40.

Dicyclopentano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-méthylée : 40

A une suspension de 800 mg d'alumino hydrure de lithium de 50 cm³ d'éther anhydre, on ajoute lentement, en agitant, une solution de 4,7 g (0,02 mole) de dicyclopentano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-carboxylate d'éthyle 4 dans 50 cm³ d'éther anhydre.

Après addition on porte à ébullition pendant 15 h. On traite par du sel de Seignette selon la technique habituelle.

On obtient 4 g de résidu que l'on chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole-éther : 40/60) et on recueille 1,7 g de composé 40 qui s'altère à l'air et à la lumière. Rendement : 50 %.

CCM : (support : silice plâtrée, éluant : éther de pétrole-éther : 30/70), produit homogène ; Rf = 0,14.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,6 bar) un pic de temps de rétention : 3 mn 10 s.

Analyse : $C_{12}H_{19}N$: Calc. % : N 8,02
Tr. 7,98

UV : 208 nm , $\epsilon = 9050$

IR : bande large intense centrée à 2955 cm^{-1} , entre 2000 et 1000 cm^{-1} :
1700 m, (1460 m), 1455 F, 1445 F, 1380 m, 1330 f, 1305 m,
1290 f, 1280 f, 1270 f, 1255 ff, 1225 m, (1175 f), 1160 m,
1135 f, 1220 f, 1200 m, 1182 f, 1060 ff, 1050f, 1035m, 1020f, 1000 ff cm^{-1} .

La réduction du composé 1 dans les mêmes conditions conduit aussi au composé 40.

Dicyclohexano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-méthylée : 41.

Par réduction du composé 5 ou du composé 2, on obtient le produit 41. Rendement : 60 %.

CCM : (support : silice plâtrée, éluant : éther de pétrole-éther éthylique : 30/70) produit homogène, Rf = 0,22.

CPV : (pression d'azote : 1,8 bar) un pic de temps de rétention : 3 mn 50 s.

Analyse : $C_{14}H_{23}N$: Calc.% : N 6,83
Tr. 6,81

UV : 211,2 nm, $\epsilon = 4500$.

IR entre 2000 et 1000 cm^{-1} : bande large de faible absorption centrée vers 1680 cm^{-1} , 1450 F, 1420 f, 1377 m, 1320 f, 1300 ff, 1274 f, 1241 m, 1223 f, 1187 m, 1125 m, 1111 m, 1093 m, 1078 m, 1060 m, 1040 f cm^{-1} .

RMN : un massif (23H) entre 0,70 et $3,20 \cdot 10^{-6}$ avec un singulet (3H) à $2,25 \cdot 10^{-6}$ et quatre signaux fins (5H) à 2,33 ; 2,42 ; 2,59 et $2,79 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [b,d] Δ 3-déhydropipéridine N-méthylée : 42

La réduction des produits 6 ou 3 conduit au composé 42, Rendement : 65 %.

CCM : (éluant : éther de pétrole-éther : 30/70), produit homogène, $R_f = 0,26$.

CPV : (pression d'entrée de l'azote : 1,8 bar), un pic de temps de rétention 7 mn 30 s.

UV : 208 nm, $\epsilon = 9100$.

IR entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1727 m, 1652 m, 1452 F, 1375 m, 1350 f, 1320 ff, 1272 m, 1223 m, 1148 m, 1109 m, 1077 m, 1051 m, 1029 m, 1004 f cm^{-1} .

RMN : - (CCl_4) : un massif complexe (20H) entre $1,30$ et $2,20 \cdot 10^{-6}$ ayant un sommet à $1,55 \cdot 10^{-6}$; un singulet (3H) à $2,23 \cdot 10^{-6}$; des signaux mal résolus (4H) entre $2,40$ et $3,10^{-6}$.
- ($\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOH}$) le singulet à $2,23 \cdot 10^{-6}$ se déplace.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-méthylée 44

A partir du composé 23 .

Rendement : 10 %. Ce composé s'altère à l'air et à la lumière.

CCM : produit non homogène ; $R_f = 0,25$.

RMN : un massif complexe (16H) entre $0,80$ et $2,40 \cdot 10^{-6}$; un signal large (1H) à $2,53 \cdot 10^{-6}$; un singulet (3H) à $2,67 \cdot 10^{-6}$; un signal large (2H) à $3,19 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclopentano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-diméthylée:46

A partir du composé 10.

Rendement : 40 %.

CCM : produit homogène ; $R_f = 0,42$.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,5 bar), un pic de temps de rétention 3 mn.

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$: Calc.% N 14,58
Tr. 14,52

UV : 205,7 nm, $\epsilon = 8000$.

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1452 m, 1438 m, 1425 m, 1380 ff, 1340 m, 1300 f, 1262 m, 1210 f, 1170 m, 1184 m, 1112 m, 1068 m, 1040 f, 1020 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (10H) entre 0,80 et $2 \cdot 10^{-6}$; un massif (8H) entre 1,90 et $2,50 \cdot 10^{-6}$ comprenant un singulet à $2,25 \cdot 10^{-6}$; deux signaux élargis (2H) à 2,75 et $2,92 \cdot 10^{-6}$.

Dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-diméthylée ;47

La réduction du produit 11 conduit au composé 47 ;

Rendement : 55 %.

F = 55° (éther de pétrole).

CCM : produit homogène, Rf = 0,48.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,5 bar) un pic de temps de rétention 5 mn 30 s.

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2$	: Calc. % :	C 76,36	H 10,90
	Tr.	76,05	11,05

UV : 208,7 nm, $\epsilon = 9500$.

IR : entre 2000 et 1000 cm^{-1} : 1447 F, 1439 F, 1364 m, 1351 m, 1312 f, 1300 f, 1261 m, 1239 m, 1213 f, 1187 f, 1142 f, 1122 m, 1096 m, 1086 f, 1072 f, 1051 m, 1024 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (14H) entre 0,80 et $2 \cdot 10^{-6}$, un singulet (6H) à $2,29 \cdot 10^{-6}$; un massif (4H) entre 2,40 et $3 \cdot 10^{-6}$.

Dicycloheptano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N,N'-dinéthylée:48

La réduction du composé 12 conduit au produit 48 ;

Rendement : 40 %.

CCM : produit homogène ; Rf = 0,61.

CPV : (pression d'entrée de l'hydrogène : 0,5 bar) un pic de temps de rétention : 8 mn 40 s.

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2$	: Calc. % :	C 77,42	H 11,29
	Tr.	76,98	11,12

UV : 205,7 nm, $\epsilon = 10800$.

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1672 m, 1449 F, 1438 F, 1354 m, 1325 f, 1266 ff, 1225 ff, 1212 f, 1182ff, 1125n, 1110n, 1075n, 1043 m cm^{-1} .

RMN : un massif complexe (18H) à $1,55.10^{-6}$; un singulet (6H) à $2,27.10^{-6}$; trois signaux élargis (4H) à 2,38 ; 2,68 et $2,78.10^{-6}$.

Action de l'acide paratoluène sulfonique (PTS) :

Tous les essais ont été réalisés selon le même mode opératoire : on prépare une solution de 50 mg d'acide PTS dans 50 cm^3 de benzène ; on introduit 0,01 mole du composé étudié et on porte à ébullition pendant des durées variables de 24 h à une semaine.

La solution benzénique est lavée à l'eau, évaporée sous pression réduite, le résidu est analysé soit par CCM, CPV ou UV.

On récupère chaque fois le produit initial après réaction.

Epoxydation de la dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine N-carboxylate d'éthyle 23 ; obtention des époxydes 49 et 50

On introduit 1,3 g (0,005 mole) de composé 23 en solution dans 30 cm^3 de chloroforme dans un récipient refroidi. On ajoute lentement à 0°, en agitant, 100 cm^3 d'une solution chloroformique d'acide benzoïque à 15 g/l. On laisse reposer au frigidaire pendant 1 h 30.

On lave la solution chloroformique par une solution saturée de bicarbonate de sodium, afin d'éliminer l'acide en excès ; puis on lave à l'eau jusqu'à pH neutre. Le chloroforme est séché sur carbonate de sodium, puis évaporé sous pression réduite.

Le résidu présente deux taches voisines en CCM.

On constate la disparition totale du produit mis en réaction. Par recristallisation, on sépare le 1^{er} isomère 49. Par chromatographie, du mélange restant, sur colonne d'alumine, on sépare les deux époxydes isomères. L'isomère 49 est obtenu en quantité 3 fois plus grande que l'isomère 50. Rendement global : 70 %.

1^{er} isomère 49 :

Solide blanc, F = 115° (alcool-éther de pétrole:60/40).

CCM : produit homogène, Rf = 0,48.

Analyse : $C_{15}H_{24}O_3N_2$: Calc.% : C 64,28 H 8,57 N 10,00
Tr. 64,20 8,69 10,04

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1702 FF, 1622 n, 1475 n, 1460 m, 1443 n, 1405 F, 1379 F, 1352 n, 1322 FF, 1305 FF, 1258 n, 1239 n, 1221 n, 1183 n, 1160 F, 1145 FF, 1102 n, 1079 n, 1048 n, 1017 n cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,24 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz), un massif complexe (15H) entre 1 et $2 \cdot 10^{-6}$ avec un sommet à $1,63 \cdot 10^{-6}$, un massif (2H) entre 2,5 et $3,1 \cdot 10^{-6}$, deux signaux (1H) à 3,31 et $3,50 \cdot 10^{-6}$, un signal large (1H) de 3,6 à $4,2 \cdot 10^{-6}$, un quadruplet (2H) centré à $4,06 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz).

2^e isomère 50 :

Solide blanc, F = 47° (éther de pétrole)

CCM : produit homogène, Rf = 0,44.

Analyse : $C_{15}H_{24}O_3N_2$: Calc.% : C 64,28 H 8,57
Tr. 64,93 8,20

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1715 F, 1676 FF, 1458 m, 1447 F, 1411 F, 1390 m, 1378 F, 1350 F, 1318 FF, 1295 m, 1252 n, 1202 f, 1175 m, 1163 m, 1152 F, 1137 FF, 1111 F, 1077 f, 1055 m, 1030 n cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,29 \cdot 10^{-6}$ (J=6Hz) ; un massif (15H) à $1,73 \cdot 10^{-6}$, un signal (3H) à $2,53 \cdot 10^{-6}$, un signal (1H) de 3,60 à $3,88 \cdot 10^{-6}$; un quadruplet (2H) centré à $4,14 \cdot 10^{-6}$ (J=6Hz).

Epoxydation de la dicyclohexano [c,e] Δ 4-tétrahydropyridazine
N,N'-dicarboxylate d'éthyle 11. Epoxydes 51 et 52

On réalise l'époxydation de 6,7 g (0,02 mole) de composé 11 par 200 cm^3 de solution chloroformique d'acide

perbenzoïque à 17 g/l. Le mélange est laissé 3h à 0°.

Le résidu présente en CCM deux taches voisines de $R_f = 0,68$ et $0,64$, sans trace de produit de départ.

Par chromatographie, sur colonne d'alunine, on sépare les deux époxydes isomères 51 et 52, recueillis en quantité égale. Rendement global : 90 %.

51 :

F = 84°C (alcool-éther de pétrole : 60/40)

Analyse : $C_{18}H_{28}O_5N_2$: Calc.% : C 61,36 H 7,95

Tr. 61,52 8,07

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1725 F, 1698 FF, 1472 m, 1457 F, 1438 F, 1418 FF, 1382 FF, 1347 FF, 1321 FF, 1288 FF, 1265 F, 1222 m, 1201 m, 1181 m, 1140 FF, 1119 m, 1099 m, 1091 m, 1075 f, 1058 m, 1026 F cm^{-1} .

RMN : un triplet (6H) centré à $1,22 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz), un massif (15H) entre $0,90$ et $2,20 \cdot 10^{-6}$; un signal large (2H) à $2,39 \cdot 10^{-6}$; trois signaux (1H) à 3,30 ; 3,45 et $3,58 \cdot 10^{-6}$; un quadruplet (4H) centré à $4,06 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz).

52 :

F = 80°C (alcool-éther de pétrole : 60/40).

Analyse : $C_{18}H_{28}O_5N_2$: Calc.% : C 61,36 H 7,95

Tr. 59,53 7,72

IR (entre 2000 et 1000 cm^{-1}) : 1729 FF, 1705 FF, 1475 m, 1456 FF, 1440 F, 1401 FF, 1375 FF, 1335 FF, 1318 FF, 1282 FF, 1238 FF, 1211 m, 1162 m, 1159 F, 1132 FF, 1114 FF, 1093 F, 1072 m, 1048 F, 1014 m cm^{-1} .

RMN : un triplet (3H) centré à $1,19 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz) ; un triplet (3H) centré à $1,28 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz) ; un massif complexe (15H) entre 0,8 et $2,4 \cdot 10^{-6}$; un signal large (1H) entre $2,80$ et $3,30 \cdot 10^{-6}$; un massif (6H) entre 3,5 et $4,5 \cdot 10^{-6}$ d'où se détachent deux quadruplets centrés à $4,08 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz) et $4,14 \cdot 10^{-6}$ (J=7Hz).

CONCLUSION

La réaction de DIELS-ALDER entre le bicyclopentényle-1,1', le bicyclohexényle-1,1', le bicycloheptényle-1,1' et les azodicarboxylates d'alkyle nous a permis d'obtenir de nombreux composés tétrahydropyridaziniques hexasubstitués. Dans certains cas, à côté du composé attendu, nous avons noté la possibilité de formation de composés résultant d'une réaction "d'addition - substitution".

A partir des mêmes diènes et du bisuréthane d'une part, du bisuréthylane d'autre part, nous avons obtenu les déhydropipéridines carbéthoxylées et carbonéthoxylées. Les méthodes envisagées ne permettent pas d'introduire un substituant, autre qu'un groupe aryle en α de l'azote sur le cycle central.

L'hydrolyse basique en milieu alcoolique des tétrahydropyridazines nous a conduits à divers produits de décarboxylation. Nous avons étudié de façon systématique la décarboxylation des tétrahydropyridazines possédant 2 groupes $N-CO_2R$

afin de préparer les monocarbanates correspondants. Il n'a pas été possible d'obtenir des résultats semblables sur les déhydropipéridines. D'une façon générale, nous avons envisagé du point de vue théorique l'influence d'un atome d'azote en α d'une fonction carbanate sur le processus de décarboxylation.

Les alcools en milieu basique réagissent dans certains cas, sur les composés précédents. Cependant le mécanisme proposé par GAYLORD (28) ne semble pas suffisant pour expliquer la formation des produits obtenus. Pour cela il nous a paru raisonnable d'envisager l'intervention de l'acide carbanique correspondant.

La réaction de l'aluminohydruure de lithium sur les mono et dicarbanates conduit dans la plupart des cas aux amines mono ou diméthylées correspondantes.

Les divers essais de migration de la double liaison par l'acide p.toluène sulfonique ayant été infructueux, nous concluons que celle-ci se trouve particulièrement stable en position biexocyclique ou que l'énergie de l'intermédiaire activée est plus élevée qu'en série dodécahydrophénanthrénique.

L'analyse spectrographique nous a permis de confirmer les structures des divers composés préparés et nous avons pu effectuer une discussion sur leurs diverses conformations possibles grâce à une étude spectrographique RMN. Cette étude effectuée sur quelques composés à diverses températures, nous a permis d'évaluer la barrière d'énergie d'un processus lent de type complexe existant dans les composés possédant un reste diuréthane. Cette énergie est de l'ordre de 18 Kcal/mole.

Ces composés présentent des possibilités d'études intéressantes notamment grâce aux comparaisons que l'on peut faire avec ceux de la série dodécahydrophénanthrénique.

Il faut noter également qu'ils possèdent un intérêt concernant l'étude de leurs propriétés pharmacodynamiques.

REFERENCES

- 1 - R. MERTEN et G. MÜLLER, *Angew. Chem.*, 1962, 74, 871.
- 2 - R. Ya LEVINA, Yu. S. SHABAROV et M.G. KUZ'MIN,
Zh. obshch. Khim., 1960, 30, 2469
- 3 - R. Ya. LEVINA, Yu. S. SHABAROV et M.G. KUZ'MIN
Zh. obshch. Khim., 1960, 30, 2473.
- 4 - B.T. GILLIS et P.E. BECK, *J. org. Chem.*, 1963, 28, 3177.
- 5 - H.P. HÄRTER et S. LIISBERG, *Acta. chem. scand.*, 1968, 22, 2685.
- 6 - a) M.P. CAVA, C.K. WILKINS, Jr., D.R. DALTON et K. BESSHO,
J. org. Chem., 1965, 30, 3772.
b) M. NENCKI, *Ber.*, 1874, 7, 158.
c) R.C. BRIAN et A.H. LAMBERTON, *J. chem. Soc.*, 1949, p. 1633.
d) W. M. KRAFT et R.M. HERBST, *J. org. Chem.*, 1945, 10, 485.
- 7 - a) O. DIELS et P. FRITZSCHE, *Ber.*, 1911, 44, 3018.
b) V. CURTIUS et HEIDENREICH, *J. prakt. Chem.*, 1895, 52, 476
V. CURTIUS et HEIDENREICH, *Volgelesang, Rec. Trav. chim.*,
1946, 65, 789.
c) N. RABJOHN, *Organic Syntheses, Coll. Vol. III*, 1955, p. 375.
- 8 - J.C. KAUER, *Organic Syntheses, Coll. Vol. IV*, 1963, p. 413.
- 9 - G.W. KENNER et R.J. STEDMAN, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 2089.
- 10 - a) L.A. CARPINO, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, 79, 4427.
b) L.A. CARPINO, C.A. GIZA et B.A. CARPINO, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 955.
c) L.A. CARPINO, PH. TERRY et P.J. CROWLEY, *J. org. Chem.*,
1961, 26, 4336.
d) L.A. CARPINO, B.A. CARPINO, P.J. CROWLEY, C.A. GIZA et
PH. TERRY, *Organic Syntheses*, 1964, 44, 15.
- 11 - S.B. NEEDLEMAN et M.C. CHANGKUO, *Chem. Rev.*, 1962, p. 412.
- 12 - J. SAUER, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1966, 2, 211.
- 13 - B.T. GILLIS, "1-4 Cycloaddition Reactions" Ed. J. Hamer
Academic Press N.Y. London, 1967, Chap VI, p. 143.
- 14 - H. CHRISTOL et M. LEVY, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 3046.
- 15 - O. DIELS et K. ALDER, *Ann. Chem.*, 1925, 443, 242 ; 1926,
450, 237.
- 16 - K. ALDER, F. PASCHER et A. SCHMITZ, *Ber.*, 1943, 76, 27.

- 17 - E. KOENER Von GUSTORF, Tetrahedron Letters, 1968, p. 4693.
- 18 - J. LAKEMAN, W.N. SPECKAMP et H.O. HUISMAN, Tetrahedron, 1968, 24, 5151.
- 19 - B.T. GILLIS et P.E. BECK, J. org. Chem., 1962, 27, 1947.
- 20 - B. FRANZUS et J.H. SURRIDGE, J. org. Chem., 1962, 27, 1951.
- 21 - J.K. KOCHI, J. org. Chem., 1965, 30, 3265.
- 22 - K. ALDER et H. NIKLAS, Ann. Chem., 1954, 585, 81.
- 23 - P. BARANGER et J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1957, p. 704.
- 24 - I. MOLNAR, Helv. chim. Acta, 1966, p. 586.
- 25 - R. ASKANI, chem. Ber., 1965, 98, 2551.
- 26 - S.G. COHEN, R. ZAND et C. STEEL, J. amer. chem. Soc., 1961 83, 2895.
- 27 - N.G. GAYLORD et C.E. SROOG, J. org. Chem., 1953, p. 1632.
- 28 - N.G. GAYLORD, J. org. Chem., 1960, 25, 1874.
- 29 - M. DEJARDIN - DUCHÊNE, C.L. LAPIERE et L. THUNUS, Bull. Soc. chim. belges, 1967, 76, 699.
- 30 - R.P. HOUGHTON et C.S. WILLIAMS, Tetrahedron Letters, 1967, p. 5091.
- 31 - A. ALBERT, R. GOLDACRE et J. PHILLIPS, J. chem. Soc., 1948, p. 2240.
J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1957, p. 1009.
- 32 - N. GAYLORD, "Reduction with Complex Metal Hydrides", Interscience Publishers, Inc., New-York, 1956, chap. 10, p.636.
- 33 - P. KARRER et B.J.R. NICOLAUS, Helv. chim. Acta, 1952, 35, 1581.
- 34 - H.R. SNYDER et J.G. MICHELS, J. org. Chem., 1963, 28, 1144.
- 35 - H.P. HÄRTER et S. LIISBERG, Acta. chem. scand., 1968, 22, 2685.
- 36 - J.E. ANDERSON et J.M. LEHN, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 81.
- 37 - H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Tetrahedron, 1966, 22, 2523.
H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1967, p.1034.
- 38 - J.M. LEHN et J. WAGNER, Tetrahedron, 1969, 25, 677.
- 39 - G.S.O. KING, J. chem. Soc., 1966, B, 1224.
- 40 - H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Travaux non publiés.
- 41 - E.L. ALLRED, C. LANDERSON et R.L. SMITH, J. Org. Chem., 1966, 31, 3493.

- 42 - R. GIGER et D. BEN-ISHAÏ, Israël Journal of chemistry, 1967, 5, 253.
- 43 - H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1967, p.1030.
- 44 - E.L. ALLRED, C.L. ANDERSON, R.L. MILLER et A.L. JOHNSON, Tetrahedron Letters, 1967, p. 525.
- 45 - J.E. ANDERSON et JM. LEHN, Tetrahedron, 1968, 24, 123.
- 46 - J.E. ANDERSON et JM. LEHN, Tetrahedron, 1968, 24, 137.
- 47 - J.C. BRELIERE et J.M. LEHN, Chemical Communications, 1965, p. 426.
- 48 - B.J. PRICE, R.V. SMALLMAN et I.O. SUTHERLAND, Chemical Communications, 1966, p. 319.
- 49 - R.M. MORIARTY, Sr. MURPHY, S.J. DRUCK et L. MAY, Tetrahedron Letters, 1967, p. 1603.
- 50 - B.H. KORSCH et N.V. RIGGS, Tetrahedron Letters, 1966, p.5897.
- 51 - B.J. PRICE, I.O. SUTHERLAND et F.G. WILLIAMSON, Tetrahedron, 1966, 22, 3477.
- 52 - S. van der WERF, T. OLIJNSMA et J.B.F.N. ENGBERTS, Tetrahedron Letters, 1967, p. 689.
- 53 - R. DANIELS et K.A. ROSEMAN, Tetrahedron Letters, 1966, p.1335.
- 54 - J. WAGNER, W. WOJNAROWSKI, J.E. ANDERSON et J.M. LEHN, Tetrahedron, 1969, 25, 657.
- 55 - S. PINCHAS et D. BEN-ISHAÏ, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 4099.
- 56 - GOLDSTEIN et D. BEN-ISHAÏ, Tetrahedron Letters, 1969, p. 2631.
- 57 - R.S. EGAN, F.M. HERSHENSON et L. BAUER, J. org. Chem., 1969, 34, 665.
- 58 - H. TOMISAWA et H. HONGO, Tetrahedron Letters, 1969, p. 2465.
- 59 - J.A. POPLÉ, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN, "High Resolution N.M.R.," Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New-York, N.Y., 1959, Chap. 10.
- 60 - C.S. JOHNSON Jr., Advanced Magnetic Resonance, 1965, 1, 35.
- 61 - C.W. FRYER, F. CONTI et C. FRANCONI, La Ricerca Scientifica, 1965, 35, II A, 8, 788.
- 62 - E.W. GARBISCH, Jr., J. org. Chem., 1965, 30, 2109 (2118).

TABLE des MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE I

Introduction bibliographique.....	1
Synthèse de déhydropipéridines.....	3
1/ synthèse des biscarbamates.....	5
2/ synthèse diénique.....	5
Synthèse de tétrahydropyridazines.....	8
1/ préparation des azodicarboxylates d'alkyle.....	8
2/ synthèse diénique.....	10
3/ comparaison de la réactivité des diénophiles.....	12
4/ comparaison de la réactivité des diènes.....	13
5/ étude des produits secondaires :	
mécanisme de formation.....	14

CHAPITRE II

Introduction.....	20
Etude de la Rupture de la Liaison $N-CO_2R$ et des réactions de Décarboxylation	
introduction bibliographique.....	20
1/ hydrolyse basique des déhydropipéridines.....	23
2/ saponification des tétrahydropyridazines	
N,N'-dicarboxylates.....	23
a) mécanisme proposé.....	24
b) tableau des résultats.....	26
Réaction des Carbamates sur les Alcools	
Introduction bibliographique.....	27
1/ Action des alcools sur les déhydropipéridines.....	30
2/ Action des alcools sur les tétrahydropyridazines	
N-carboxylates.....	31
a) influence de la basicité du milieu.....	31
b) influence de la température.....	32
c) influence de l'alcool $R'OH$	33

3/ Action des alcools sur les tétrahydropyridazines N,N'-dicarboxylates.....	33
a) influence de la basicité.....	36
b) influence de la température.....	37
c) influence de la durée de réaction.....	37
d) discussion des résultats.....	38
Réduction de la Fonction Carbanate.....	44
Stabilité et Réactivité de la Double Liaison.....	48
1/ Stabilité de la double liaison.....	48
2/ Réactivité de la double liaison.....	52

CHAPITRE III

Présentation de la Stéréochimie du Système Tricycle et des divers Effets Conformationnels.....	53
Rappel des résultats en série dodécahydrophé- nanthrénique.....	54
1/ Inversion de l'azote.....	56
2/ Inversion du cycle $\frac{1}{2}$ chaise.....	56
3/ Rotation restreinte autour des liaisons.....	57
a) autour de la liaison $N-C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow OR \end{smallmatrix}$	57
b) autour de la liaison $N \begin{smallmatrix} \nearrow \\ \searrow \end{smallmatrix} CO_2R$	58
4/ Examen des Diverses Possibilités.....	59
a) sans inversion de l'azote.....	59
b) avec inversion de l'azote.....	59
c) rotation restreinte $N \begin{smallmatrix} \nearrow \\ \searrow \end{smallmatrix} CO_2R$	61
Détermination des structures.....	63
1/ position de la double liaison.....	63
2/ nature de la jonction de cycles.....	64
a) signaux singuliers à $2,6-2,8 \cdot 10^{-6}$	66
b) signaux des protons de la jonction de cycles.....	67
Analyse Conformationnelle.....	70
1/ observation des spectres à température ordinaire.....	70
2/ effet de la variation de température.....	72
3/ calcul de la barrière d'énergie des processus lents.....	72
4/ Discussion.....	75

PARTIE EXPERIMENTALE.....	76
Indications générales.....	76
Première partie.....	77
Deuxième partie.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	112

=====

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

